



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Alopecia Areata

Comorbilidades e limitações terapêuticas

Ana Pedro Cunha Craveiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Doutora Neide Pereira

Coorientadora: Doutora Rita Mendes

Covilhã, Março de 2017

Dedicatória

Ao meu exemplo de vida - a minha mãe -, à minha família, ao meu noivo, e ao Leão!

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus.

Em segundo, pretendo deixar uma palavra de agradecimento à minha família, por cada palavra de ensinamento e cada gesto de amor.

Em terceiro, mas não menos importante, queria agradecer o grande apoio e disponibilidade que, desde o primeiro dia, recebi da Dra. Neide Pereira e Dra. Rita Mendes. Foi uma honra tê-las como orientadoras.

Gostaria, ainda, agradecer toda a amabilidade e apoio disponibilizado no CHCB, nomeadamente na pessoa da D. Márcia Ascensão.

Por último, agradeço à Covilhã, à UBI, à FCS, aos meus professores e aos meus colegas, pelo contributo de cada um no meu percurso académico e na minha formação enquanto pessoa.

A todos, muito obrigada!

Resumo

A Alopecia Areata constitui uma condição clínica auto-imune, multifatorial, de etiologia desconhecida, responsável por perda capilar não-cicatricial. Afeta crianças e adultos, sem preferência racial ou por género e tem um curso imprevisível, que, na grande maioria das vezes, não é modificado pelos tratamentos atuais.

Estudos mostram que pacientes com Alopecia Areata possuem maior risco de ansiedade, atopia, vitiligo, patologia da tiróide e outras condições auto-imunes.

Contudo, a carência de estudos aleatorizados e controlados sobre a doença, aliada às inúmeras interrogações que lhe estão associadas, têm contribuído para que a abordagem da Alopecia Areata continue a ser um desafio.

A corticoterapia tem sido a modalidade de tratamento mais usada, mas o seu espectro de atuação parece redutor nalgumas formas da doença. Por outro lado, e apesar do seu grave impacto psicológico, a Alopecia Areata não comporta consequências diretas na saúde geral, pelo que esperar por uma eventual remissão espontânea poderá ser uma opção sensata nalguns casos.

Desta forma, o presente trabalho visa conhecer as características epidemiológicas e clínicas da Alopecia Areata, comorbilidades frequentemente associadas e principais limitações das atuais possibilidades terapêuticas. Igualmente com este intuito, e como forma de aproximar o racional teórico da prática clínica, é apresentado um resumo organizado de casos clínicos de Alopecia Areata diagnosticados e acompanhados no serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre 2014 e 2016.

Palavras-chave: Alopecia Areata; Comorbilidades; Diagnóstico; Diagnóstico Diferencial; Tratamento.

Abstract

Alopecia areata is an autoimmune condition of multifactorial and unknown etiology which causes nonscarring hair loss. It affects both children and adults, with no gender prevalence and as an unpredictable outcome which, in the majority of cases, is not affected by the available therapies.

Several studies have shown that patients who suffer from this condition have a greater risk of anxiety disorders, atopy, vitiligo, thyroid pathology and other autoimmune conditions.

The approach to Alopecia areata has remained a challenge due to the lack of randomized and controlled studies together with the innumerable doubts still associated with this disease.

Corticotherapy has been the most used kind of therapy but limited success has been achieved in some forms of the disease. On the other hand, and despite its psychological burden, Alopecia areata does not carry direct health consequences and to only observe the progression of the illness, as the problem often spontaneously regresses, seems to be a reasonable and wise option in some cases.

The current review aims to provide knowledge about the epidemiology, clinical features, usually associated clinical conditions and the state of art therapies of Alopecia Areata. It is also presented a set of clinical cases dating from 2014 to 2016 and collected from Centro Hospital Cova da Beira Dermatology Department with the intention of bringing theoretical and practical concepts together.

Key-words: Alopecia areata; Comorbidities; Diagnosis; Differential diagnosis; Treatment.

Índice

1. Introdução	1
2. Método.....	2
3. Organização e Ciclo Folicular	3
3.1. Organização do Pêlo e respetivo Folículo Piloso.....	3
3.2. Ciclo Folicular	4
4. Alopecia Areata	7
4.1. Definição.....	7
4.2. Epidemiologia.....	7
4.3. Fisiopatologia	8
4.3.1 Auto-imunidade	8
4.3.2. Fatores Genéticos	10
4.3.3. Fatores Ambientais potencialmente envolvidos.....	12
4.4. Apresentação Clínica	13
4.4.1. Afeção folicular da AA	13
4.4.1.1. Formas clássicas de AA	15
4.4.1.2. Formas atípicas de AA	17
4.4.2. Envolvimento extra-folicular da AA	19
4.4.2.1. Alterações ungueais.....	19
4.4.2.2. Alterações oftamológicas.....	20
4.5. Diagnóstico.	20
4.5.1. Testes Clínicos	21
4.5.2 Tricoscopia.....	21
4.5.3. Biopsia	24
4.5.4. Estudo Analítico.....	26
4.6. Curso da doença.....	26
4.7. Diagnóstico Diferencial de AA.....	28
5. Patologias comumente associadas à AA.....	30
6. Opções Terapêuticas para a AA.....	31
6.1. Tratamento local.....	32
6.1.1. Corticosteróides intralesionais	32
6.1.2. Corticosteróide tópicos.....	32
6.1.3. Minoxidil.....	33
6.1.4.Creme de Antralina	33
6.1.5. Imunoterapia tópica.....	33
6.1.6. Retinóides tópicos	34
6.1.7. Fototerapia	34

6.2. Tratamento sistémico	35
6.2.1. Corticosteróides sistémicos	35
6.2.2. Ciclosporina.....	35
6.2.3. Metotrexato.....	36
6.2.4. Agentes biológicos modernos	36
6.2.5. Sulfalazina	36
7. Casos clínicos de AA no CHCB	37
8. Principais conclusões. Perspetivas futuras.....	44
9. Referências Bibliográficas.....	46

Anexos

1- Autorização do estudo dos casos clínicos de AA do CHCB diagnosticados entre 2014 e 2016	54
2- Exemplo de ilustração que pode ser usada para avaliar a percentagem de perda e/ou recuperação de pêlos ao nível do Couro cabeludo	55
3- Grelha de Informação usada para recolher informações de cada caso clínico de AA do CHCB	56

Lista de figuras

Figura 1	Disposição esquemática da organização do folículo piloso e do pêlo.
Figura 2	Imagem histológica da organização do pêlo.
Figura 3	Representação simplificada de um folículo piloso e respetivo pêlo.
Figura 4	Representação de FP em Anagénesse, com secção histológica longitudinal no lado esquerdo (A) e BP de FP em Anagénesse (B).
Figura 5	Fases do Ciclo Folicular.
Figura 6	Elementos moleculares importantes no ciclo folicular.
Figura 7	Etiologia multifatorial da AA.
Figura 8	Laço de feedback positivo da AA.
Figura 9	Exemplos do espectro de manifestações clínicas de AA no Cc.
Figura 10	Exemplos de manifestações clínicas de AA fora do Cc.
Figura 11	Lesão típica de AA.
Figura 12	Várias peladas menores coalescem formando uma lesão maior.
Figura 13	AA em placas.
Figura 14	AA em placas.
Figura 15	AA Unifocal.
Figura 16	Forma circunscrita de AA.
Figura 17	AA Ofiásica.
Figura 18	AA Ofiásica.
Figura 19	AA Ofiásica.
Figura 20	AA Total.
Figura 21	AA Total com afeção parcial de supracílios.
Figura 22	AA Total.
Figura 23	Padrão Sisaífo de AA.
Figura 24	Padrão Sisaífo de AA.
Figura 25	Padrão Reticular de AA.
Figura 26	Padrão Reticular de AA.
Figura 27	Padrão Difuso de AA.
Figura 28	Padrão Difuso de AA.
Figura 29	AA Difusa.
Figura 30	Peladas de AA na barba.
Figura 31	Peladas de AA na barba.
Figura 32	Recrescimento de pêlos, sem pigmento, após tratamento com Acetonido de Triancinolona injetável.
Figura 33	Alterações ungueais em doente com AA.
Figura 34	Alterações ungueais em doente com AA.
Figura 35	Pêlo em ponto de exclamação.

Figura 36	Pêlos em ponto de exclamação.
Figura 37	Pêlos em ponto de exclamação caraterísticos da AA.
Figura 38	Achados dermatoscópicos de AA: <i>Dots</i> amarelos (seta azul), <i>Dots</i> pretos (seta vermelha), pêlos em ponto de exclamação (setas laranjas), pêlos velos (seta branca) e pêlos curtos partidos (seta verde).
Figura 39	Lesões de AA ativas com pêlos afilados (setas amarelas) e <i>Dots</i> pretos (setas vermelhas).
Figura 40	Achados dermatoscópicos de AA: <i>Dots</i> amarelos e pretos, pêlos partidos e afilados.
Figura 41	Infiltrados linfocíticos bulbares esparsos visíveis com coloração de Hematoxilina-Eosina.
Figura 42	Infiltração peribulbar clássica “em enxame de abelhas” na AA, com alguns eosinófilos no infiltrado.
Figura 43	Formação anormal da haste de um pêlo (Tricomalácia): sinal de AA ativa;
Figura 44	Transformação catagénica na AA subaguda;
Figura 45	Marcada monitorização caraterística de AA de longa data;
Figura 46	Dermatoscopia de lesões de <i>Tinea Capitis</i> , com pêlos em zigzag (a azul);
Figura 47	Proposta de abordagem terapêutica para AA;
Figura 48	Representação gráfica da distribuição de casos de AA do CHCB por sexos (em valor absoluto e percentual)
Figura 49	Representação gráfica da distribuição de casos de AA do CHCB por idades agrupadas em classes de 10-10anos (em valores absolutos e percentuais).
Figura 50	Representação gráfica da distribuição de casos de AA do CHCB segundo a forma de apresentação de AA (em valores absolutos e percentuais).
Figura 51	Representação gráfica de avaliações adicionais ao exame objetivo realizadas aos casos de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).
Figura 52	Representação gráfica das avaliações de auto-imunidade realizadas a casos selecionados de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).
Figura 53	Representação gráfica de alterações extra-foliculares nos casos de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).
Figura 54	Representação gráfica da prevalência de comorbilidades entre doentes com AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).
Figura 55	Representação gráfica da 1ªopção terapêutica para os pacientes com AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).
Figura 56	Representação gráfica da resposta à 1ªopção terapêutica aplicada aos pacientes com AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).
Figura 57	Representação gráfica da situação atual no serviço de Dermatologia dos casos de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Lista de Tabelas

Tabela 1	Principais genes associados à AA já identificados.
Tabela 2	Escala Clínica de gravidade de AA.
Tabela 3	Principais formas de AA.
Tabela 4	Principais fatores de mau prognóstico na AA.
Tabela 5	Principais diagnósticos diferenciais de AA.
Tabela 6	Principais opções terapêuticas para a AA.
Tabela 7	Distribuição de casos de AA do CHCB por sexos (em valor absoluto e percentual).
Tabela 8	Distribuição de casos de AA do CHCB por idades agrupadas em classes de 10-10 anos (com valores absolutos e percentuais).
Tabela 9	Distribuição de casos de AA do CHCB segundo a forma de apresentação de AA (em valores absolutos e percentuais).
Tabela 10	Avaliações adicionais ao exame objetivo realizadas aos casos de AA do CHCB (em valor absoluto e percentual).
Tabela 11	Avaliações de auto-imunidade realizadas a casos selecionados de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).
Tabela 12	Alterações extra-foliculares nos casos de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).
Tabela 13	Prevalência de comorbilidades entre doentes com AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).
Tabela 14	Primeira opção terapêutica para os pacientes com AA do CHCB (em valor absoluto e percentual).
Tabela 15	Resposta à 1ª opção terapêutica aplicada aos pacientes com AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).
Tabela 16	Situação atual no serviço de Dermatologia dos casos de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Lista de Acrónimos

AA	Alopecia Areata
AI	Auto-imune
AAU	Alopecia Areata Universal
AAT	Alopecia Areata Total
APM	Músculo Eretor do Pêlo
BP	Bulbo Piloso
Cc	Couro cabeludo
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CTLA-4	Antigénio 4 dos Linfócitos T Citotóxicos
CTS	Bainha de Tecido Conjuntivo
DPCP	2,3-Difenilciclopropenona
EBB3	Erythroblastic viral oncogene homoling 3
FP	Folículo Piloso
FPs	Folículos Pilosos
HLA	Antigénio Leucocitário Humano
IFN	Interferão
IL	Interleucina
IKZFA	Ikaros family zinc-finger 4
IRS	Bainha Interna da raiz
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
LTA	Linfotoxina A
LtxA	Leukothera
MHC	Complexo Major de Histocompatibilidade
MICA	Gene A relacionado ao MHC Classe I
MSH	Hormona Estimulante de Melanócitos
NK	Natural Killer
ORS	Bainha Externa da raiz
PD	Papila Dérmica
PMS2	Post Meiotic Segregation Increased 2
PRDX5	Peroxirredoxina 5
PRP	Plasma Enriquecido de Plaquetas
SG	Glândula Sebácea
STX17	Sintaxina 17
Th	Células T helper/auxiliares
TGF	Fator de Crescimento Transformante
TNF	Fator de Necrose Tumoral
Treg	Células T reguladoras
ULBP	Proteína de Ligação UL-16

1. Introdução

A queda capilar é uma queixa frequente na prática clínica da dermatologia e os pacientes encontram-se amiúde ansiosos acerca do seu diagnóstico e tratamento (1).

Existem várias formas de alopecia, cicatricial ou não, ocupando-se o presente trabalho de aprofundar a realidade da Alopecia Areata (AA).

A AA é uma doença inflamatória e auto-imune (AI) órgão-específica, caracterizada por queda capilar não-cicatricial, e cuja etiopatogénese permanece incerta (2, 3). Classicamente, caracteriza-se pela ocorrência de placas alopécicas circunscritas, mas esta forma de apresentação pode progredir e envolver todo o Couro cabeludo (Cc) ou mesmo todo o corpo (4, 5). Além disso, esta complexa patologia pode incluir manifestações de outra natureza, nomeadamente oftalmológicas ou ungueais (6, 7). Digno de registo é, também, a frequente coexistência de outras comorbilidades entre os pacientes afetados.

Posto isto, e considerando o papel que o cabelo desempenha na sociedade, o impacto da AA pode ir muito além de uma mera queda capilar. Pelo invés, e infelizmente, as opções terapêuticas parecem redutoras e insuficientes.

Assim, a presente dissertação visa efetuar uma revisão bibliográfica das particularidades clínicas, epidemiológicas, diagnósticas e terapêuticas da AA.

Além disso, e como forma de completar o racional teórico, procedeu-se à recolha de dados epidemiológicos e clínicos de pacientes diagnosticados com AA no Centro Hospital Cova da Beira (CHCB), no período compreendido entre 2014 e 2016.

2. Método

Locais, Condições e Termos de Pesquisa: Para a realização do presente trabalho foram consultados artigos, nos idiomas Inglês e Português, nas bases de dados de artigos científicos PubMed, ScienceDirect e MedScape, sem limite temporal.

Como palavras-chave foram utilizados os termos: alopecia areata, alopecia areata universalis, alopecia areata totalis, alopecia areata comorbidity, alopecia areata diagnosis, differential diagnosis in alopecia areata, guidelines for the management of alopecia areata, treatments for alopecia areata.

Além disso, foram consultados manuais da especialidade.

Estudo de Casos:

Pesquisa na base de dados das consultas de Dermatologia do CHCB dos diagnósticos de AA entre 2014-2016 e consulta dos respectivos processos clínicos.

3. Organização e Ciclo Folicular

3.1. Organização do Pêlo e respectivo Folículo Piloso

Na camada dérmica da pele residem, entre outros elementos, unidades pilosebáceas que desempenham múltiplas funções. Os pêlos, estruturas filamentosas presentes em quase toda a superfície corporal, participam na termorregulação, têm função sensitiva e asseguram alguma proteção (8).

Em mais de metade da superfície corporal, os pêlos são curtos, finos e pouco pigmentados (velos), mas em regiões como o Cc, cílios e supracílios predominam pêlos longos, espessos, medulados e pigmentados (terminais) (8, 9).

Os pêlos, enquanto órgãos anexos da pele, são produzidos na base de folículos pilosos (FPs) (8). Os FPs dos mamíferos constituem um sistema de interação neuro-ectodermal-mesodermal altamente regenerativo (9). Na porção mais inferior do seu epitélio, possuem um Bulbo Piloso (BP), que integra uma Papila Dérmica (PD), crucial na geração, nutrição e oxigenação do pêlo. O BP divide-se em duas partes: matriz germinal inferior (local de produção do pêlo) e bulbo superior (células originadas da matriz, que migram apicalmente e se diferenciam na medula, córtex ou cutícula do pêlo) (8).

Os pêlos dividem-se em duas partes principais, a haste (externamente visível) e a raiz (inserida na derme) (8). A haste do pêlo é o principal produto do folículo piloso (FP) e a sua espessura relaciona-se com o tamanho do BP (9). Uma haste de pêlo completamente desenvolvida consiste em 3 zonas concêntricas (de fora para dentro): cutícula (superfície do pêlo), córtex e medula. Pêlos mais finos, geralmente, não têm medula (8) (Figuras 1 e 2).

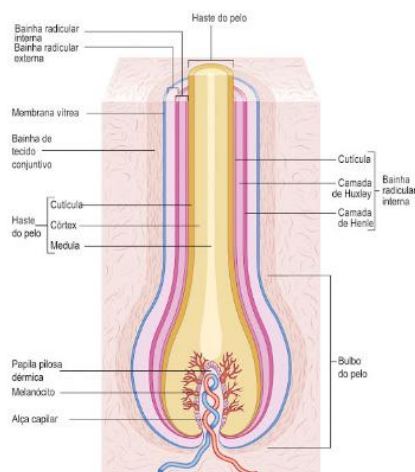


Figura 1. Disposição esquemática da organização do folículo piloso e do pêlo (8)

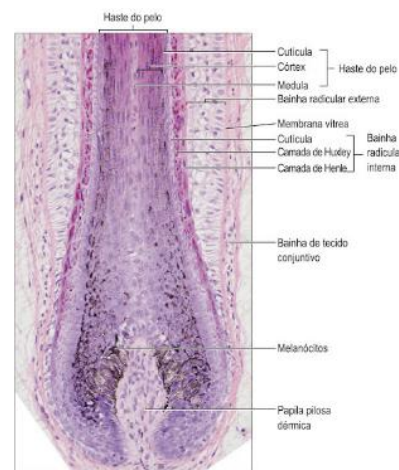


Figura 2. Imagem histológica da organização do pêlo (8)

3.2. Ciclo Folicular:

Os FP crescem para baixo da epiderme e permitem o desenvolvimento e crescimento de pêlos (8). Passam por vários ciclos de crescimento rápido (anagénesse), regressão (catagénesse) e repouso (telogénese) (9), durante os quais assumem diferentes configurações.

Na anagénesse, cuja duração pode ir de meses a anos, ocorre crescimento ativo do pêlo (alongamento do seu eixo) e o folículo encontra-se na sua extensão máxima de desenvolvimento, tendo, por isso, várias regiões. A mais profunda é o segmento inferior, que inclui a região do BP, e que se estende até ao nível da inserção do músculo eretor do pêlo (APM), na saliência folicular. Entre a saliência folicular e o local de entrada do ducto sebáceo situa-se o Istmo, acima do qual existe o Infundíbulo/Canal Piloso Dérmico. Abaixo do ducto sebáceo, a haste do pêlo e a parede do folículo são intimamente ligadas. Só na extremidade superior do Istmo é que o pêlo fica livre no canal piloso. Sobre o infundíbulo, o folículo é rodeado por uma capa dérmica perifolicular espessa, com a qual se fundem as fibras do músculo eretor do pêlo (8) (Figuras 3 e 4).

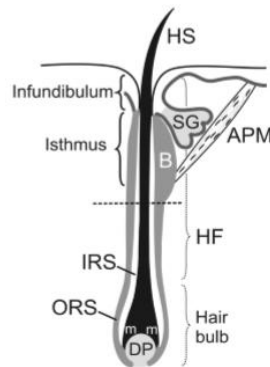


Figura 3. Representação simplificada de um folículo piloso e respetivo pêlo (10)

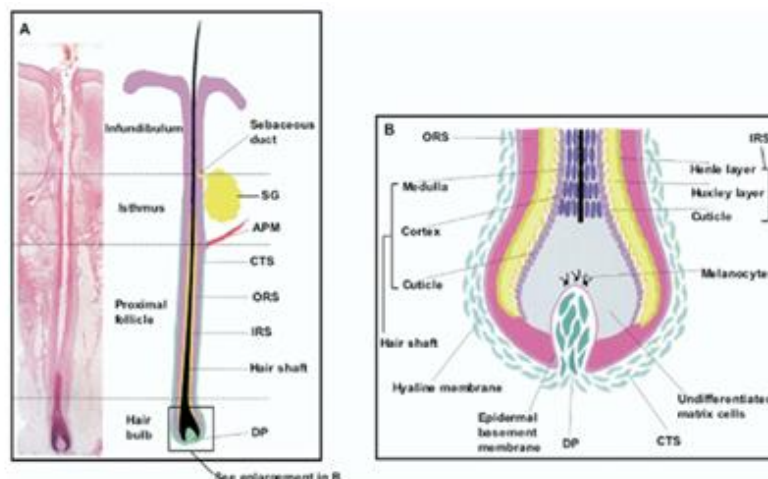


Figura 4. Representação de FP em Anagénesse, com secção histológica longitudinal no lado esquerdo (A) e BP de FP em Anagénesse (B) (adaptado) (9)

(APM: músculo eretor do pêlo; CTS: bainha de tecido conjuntivo; DP: papila dérmica; IRS: bainha interna da raiz; ORS: bainha externa da raiz; SG: glândula sebácea)

Após a anagénesse, o FP entra numa fase de involução, i.e., em catagénesse (durante 2-4 semanas), na qual se prepara para entrar em “repouso” e ocorre apoptose de células epiteliais do BP e Bainha Externa (10). Termina o crescimento do pêlo (porque se desprende da PD) e o folículo retrai-se. A atividade mitótica da matriz germinal cessa e o segmento inferior do folículo degenera (8).

Relativamente à última fase do ciclo folicular (telogénese), esta dura, aproximadamente, 3 meses (11) e, geralmente, culmina com a queda do pêlo, embora a exogénese (i.e., a libertação do pêlo) não tenha que ocorrer em todos os ciclos (10). Nesta fase de repouso, o segmento inferior do folículo está ausente (8). Por último, a telogénese é sucedida novamente pela anagénesse (3).

Existem consideráveis variações na duração das três fases (Figura 5), sendo que o tempo de anagénesse determina o tipo e comprimento de pêlo produzido (3, 7, 12).

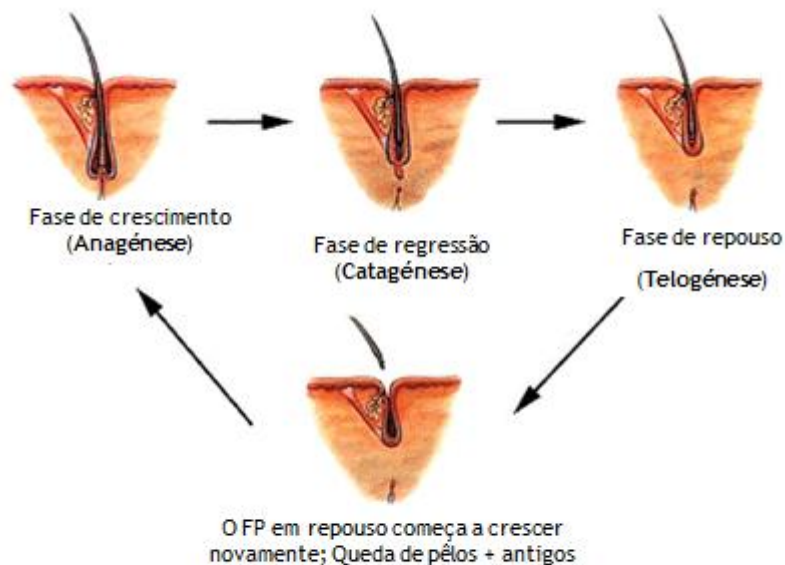


Figura 5. Fases do Ciclo Folicular (3) (adaptado)

A força motriz para o ciclo folicular reside no próprio folículo. A evolução por cada uma das fases é coordenada por alterações na sinalização local (variações na expressão ou atividade de citocinas, hormonas, fatores de transcrição e respetivos recetores), e é cuidadosamente regulada por vias endócrinas, parácrinas e autócrinas. A disrupção dessas vias pode resultar em patologia folicular (9, 13) (Figura 6).

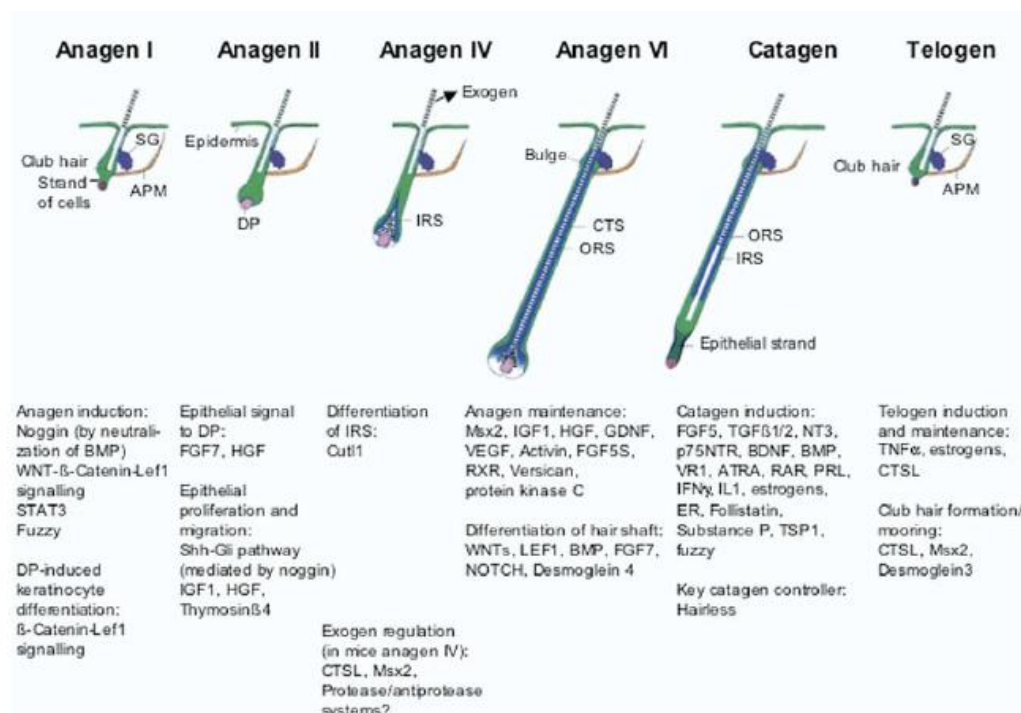


Figura 6. Elementos moleculares importantes no ciclo folicular (9) (adaptado).

Por último, importa referir que a angiogénese se relaciona amplamente com o ciclo folicular (14), contribuindo para o aumentar da PD.

Sudnik et al. (2015) sugeriram que na AA a angiogénese estará prejudicada, com especial contribuição das selectinas (enquanto moléculas mediadoras da migração de linfócitos através dos vasos). Os autores encontraram concentrações séricas elevadas das formas solúveis de E-selectinas em pacientes com AA, levando-os a concluir que estas desempenham um importante papel na patogénese da doença (15).

4. Alopecia Areata

4.1. Definição

Em pessoas saudáveis, os pêlos caem depois da telogénese, quando um novo pêlo inicia a anagénese (exogénese). Contudo, em alopecias a queda dos pêlos ocorre antes de a anagénese começar, deixando o FP vazio (sem fibra folicular visível) - quenogénese (7, 13).

A maioria dos distúrbios relacionados com pêlos vistos na prática clínica resulta de alterações no ciclo do FP (3, 9, 11), e a AA não é exceção. A queda de pêlos é induzida pela interferência e paragem do crescimento do FP, levando à senescência folicular prematura (16), por transição abrupta da anagénese para a telogénese (6). Alguns FPs podem sobreviver temporariamente num estado anagénico distrófico (incapaz de produzir fibras íntegras) (13).

Etimologicamente, a palavra “alopecia” advém do Grego ἀλωπῆξ (alōpēx), que significa “raposa”, constituindo uma alusão à constante perda capilar que esses animais sofrem durante a vida (17). O termo Alopecia Areata foi cunhado por Savages, em 1760 (6, 7, 18), embora a doença já tivesse sido descrita por Cornelius Celsus (14 a 37 a.C.) (7, 18, 19).

A AA é uma doença inflamatória e Al órgão-específica, não contagiosa, que se apresenta com queda capilar não-cicatricial. A sua etiopatogénese é incerta e multifatorial (2, 3). Afeta cabelos de todas as cores (20) e o Cc é a região mais comumente lesada (3). Classicamente, apresenta-se por uma ou mais peladas circunscritas, mas esta forma de apresentação pode progredir e envolver todo o Cc (Alopecia Areata Total [AAT]) ou mesmo todo o corpo (Alopecia Areata Universal [AAU]) (4, 5).

Ao contrário de outras doenças auto-imunes, na AA o FP não fica definitivamente lesado, preservando o seu potencial para voltar a crescer (19, 21, 22).

4.2. Epidemiologia

Com uma prevalência estimada de 0,1-0,2% e um risco de 2% ao longo da vida, na população geral (3, 18, 23, 24, 25, 26), a AA representa uma das doenças auto-imunes mais comuns (4, 27, 28). Não tem predileção por género ou raça (20, 21, 23, 29, 30, 31) e afeta crianças e adultos (20).

A AA tem um pico de incidência aos 20-30 anos (26, 33) e a maioria dos pacientes é relativamente nova (até 66% dos doentes têm menos de 30 anos e só 20% têm mais de 40) (16, 20, 34). A fração pediátrica é responsável por 20% dos casos (13), embora a doença não seja comum antes dos 3 anos (20, 32). Trata-se da principal causa de queda capilar em crianças (27) e a segunda causa de alopecia no mundo, depois da androgenética (4).

O seu início na 3ª idade é raro sendo que, nesses casos, a AA tem severidade moderada, com resposta favorável ao tratamento (33).

4.3. Fisiopatologia

Na AA, FPs em anagénesse são atacados por células imunitárias e entram em telogénese, para evitarem a sua destruição permanente (11, 29).

Os mecanismos exatos que levam à AA permanecem desconhecidos (14) e, atualmente, ainda não existe uma teoria consistente que explique a doença. Acredita-se que envolve reações auto-imunes em indivíduos geneticamente suscetíveis (5), e que desencadeantes ambientais contribuem para a doença (35) (Figura 7).

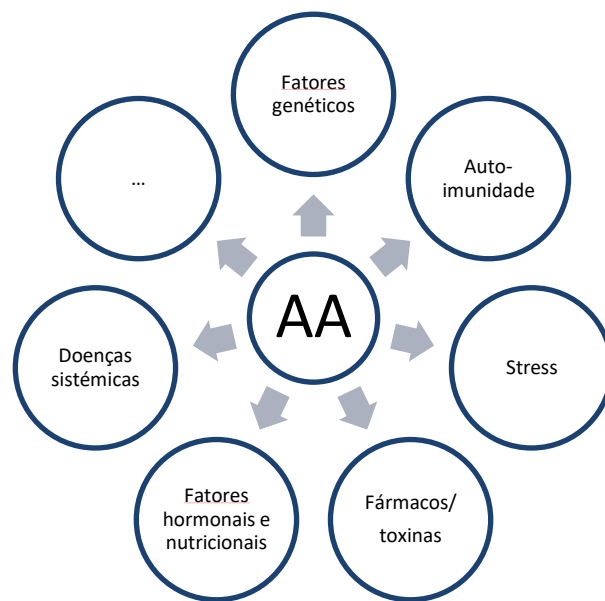


Figura 7. Etiologia multifatorial da AA (adaptado) (3).

4.3.1. Auto-imunidade

São vários os aspetos sugestivos da natureza AI da AA: sensibilização de linfócitos T a antígenos melanocíticos foliculares (36), infiltração de linfócitos dentro e em torno de FPs, associação a outras doenças auto-imunes, eficácia de alguns imunossupressores (37). Também modelos animais da AA, nomeadamente ratos experimentais calvos Dundee (DEBR) e C3H/HeJ, têm comprovado que se trata de uma condição AI mediada por células T (3).

Efetivamente, o papel das células T na AA já foi demonstrado em vários estudos, mas há muitas incertezas nos epítomos de auto-antígenos capazes de elicitar as respostas celulares (38). Tem sido especulado que os auto-antígenos são proteínas relacionadas com a melanogénese (como a Tirosinase) (39, 40), e os pacientes têm, frequentemente, elevação de anticorpos específicos contra FPs (41), particularmente para a queratina 16 e trico-hialina (7). Além disso, dado que na AA apenas são atacados FPs em Anagénesse, os auto-antígenos só poderão ser formados e apresentados nessa fase do ciclo folicular (20).

O sistema imune dos FPs difere do sistema imunitário geral, caracterizando-se pela produção local de imunossupressores (Fator de Crescimento Transformante [TGF] $\beta 1$ e 2...), repressão das funções de células apresentadoras de antígenos intrafoliculares, células *Natural Killer* (NK) perifoliculares e mastócitos (42), e ausência de Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) I e II no seu terço inferior (7, 29, 41). Considera-se, portanto, que os FPs gozam de “privilegio imunológico”, cujo colapso estará na gênese da AA (42). Com a perda da tolerância imunológica dos FPs, o perfil de citocinas altera-se e ocorre infiltração linfocitária (35). Como evidência do colapso do privilégio imunológico na AA, pode destacar-se o aumento dos complexos MHC I e II (41), expressão aumentada de moléculas de adesão em torno dos FPs (43) e infiltração da sua base por linfócitos T CD8⁺ (citotóxicos) e CD4⁺ (auxiliares/*helper* [Th]) (30). Células T CD8⁺ reconhecem proteínas apresentadas por moléculas MHC-I e células T CD4⁺ atacam auto-antígenos apresentados pelo MHC-II (5).

A ativação dos linfócitos peri-foliculares leva à libertação de várias citocinas associadas a células T *helper* 1 (Th1), como a Interleucina [IL] 1- α e β , capazes de inibir o crescimento do FP e terminar precocemente a anagénesse (36). A contribuição relativa das células Th1 na AA parece ser superior em relação aos outros tipos de células T (44). Esta ativação desequilibrada dos subgrupos Th1/Th2 compromete o sistema imune e a homeostase, ao mesmo tempo que fomenta o desenvolvimento da doença (45).

As fases iniciais da AA envolvem resposta imunológica tipo Th1, mas posteriormente ocorre uma mudança para um perfil de resposta tipo Th2 (46), ou seja, regista-se um padrão bifásico de resposta celular, o qual também é encontrado em várias situações de atopia. O facto de na AA participarem citocinas Th1 e Th2 pode explicar a sua associação com doenças Als mediadas por anticorpos e por células T (47). Além disso, células Th17 estão muito envolvidas em doenças Als, e estudos recentes demonstraram que polimorfismos na IL-17RA podem aumentar a suscetibilidade e contribuir para um início mais precoce de AA (29, 48).

Em pacientes com AA, a bainha externa da raiz apresenta proteínas MICA (agonistas NKG2D) (35) que atraem Linfócitos T CD8⁺ com o Ligando do Grupo NK2D (NKG2D) (21). Estes linfócitos NKG2D⁺ são determinantes na patogénese da AA (41) e produzem Interferão- γ (IFN- γ), que leva as células do epitélio folicular a libertarem IL-15 e IL-15R α , o que, por sua vez, ativa e sustém a resposta desses linfócitos (16, 41). Estudos têm identificado um papel proeminente do IFN, através de moléculas JAK, na AA (49). De facto, o envolvimento do IFN- γ e de citocinas γc (IL-2,-7,-15,-21) sugere uma via de sinalização descendente, através de moléculas Janus Kinase (16, 41), e investigações recentes mostram que células T CD8⁺ NKG2D⁺ medeiam a AA, em parte, através dessa via de sinalização (16) (Figura 8).

Ao contrário das células T CD8⁺, que penetram em regiões intrafoliculares, os linfócitos T CD4⁺ localizam-se quase exclusivamente em regiões peri-foliculares (29, 48) e desempenham um papel de suporte (29).

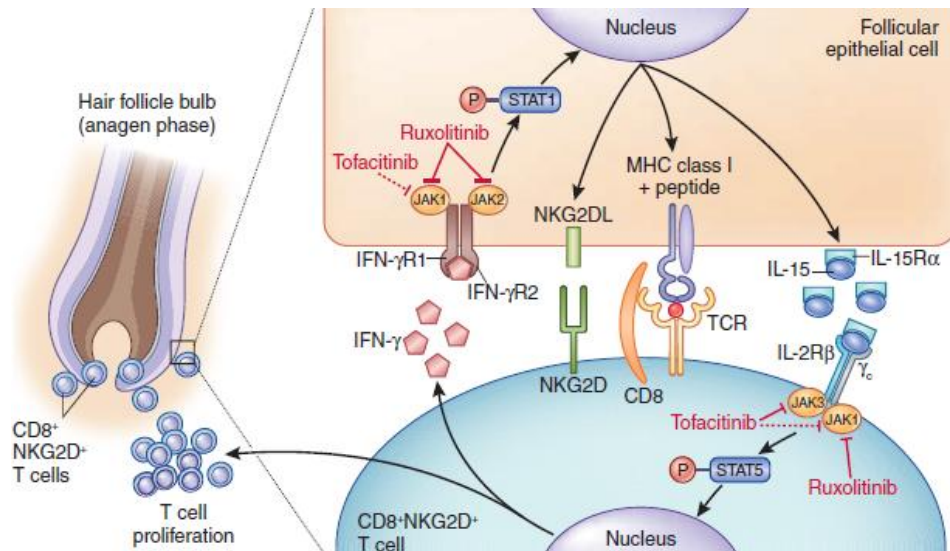


Figura 8. Laço de feedback positivo da AA (adaptado) (16).

Células T CD8⁺ NKG2D⁺ infiltram a derme e vão para o BP, onde estabelecem sinapses imunes com células epiteliais foliculares através de complexos Péptido-MHC-Classe I e Ligante NKG2D. Células T CD8⁺ ativadas libertam IFN- γ , que se liga ao seu recetor (IFN- γ R) na superfície de células epiteliais foliculares, que, por sua vez, sinaliza via Jak1 e Jak2 para promover a produção de IL-15 [mediador da indução de células T CD8⁺] e IL-15R α . Estas ligam o complexo IL-15R (IL-2R β e γ_c) na superfície de células T CD8⁺, sinalizando via Jak1 e Jak3 para aumentar a produção de IFN- γ e amplificar o laço de feedback.

4.3.2. Fatores Genéticos

O desenvolvimento de AA tem um forte componente genético, conforme comprovam a existência de hereditariedade entre familiares de 1º grau, estudos com gémeos e investigações em modelos da doença (20). Trata-se de uma condição poligénica, envolvendo uma complexa interação entre fatores ambientais e genéticos (7, 29, 39, 49).

A frequência de história familiar positiva oscila entre os 3 e os 42% (34, 50). Em média, 20% dos pacientes com AA têm história familiar da doença (18, 22). Ainda que elevada, a taxa de concordância entre gémeos monozigóticos não é suficientemente alta (de aproximadamente 55%) para se falar em hereditariedade dominante (21, 30). Parece haver uma associação familiar mais forte na AAU (13) e com um início mais precoce da doença (19).

Já foram identificados 139 polimorfismos de nucleótidos ligados à AA, em 8 regiões do genoma (41). A maioria deles relaciona-se com auto-imunidade e participa em vias mediadas por células T (51), incluindo genes envolvidos na inflamação e regulação de linfócitos, genes na região de codificação do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e genes de citocinas (31).

Em 2010 e 2012, 3 estudos *genome-wide association* (GWA) encontraram 8 *loci* a contribuir para a AA: região HLA, *cluster* de genes para Proteína de Ligação UL-16, Antígeno 4 dos Linfócitos T Citotóxicos (CTLA-4), genes de IL e vários genes que controlam a diferenciação e manutenção das células T reguladoras (Treg) (21).

Em suma, os genes identificados até agora são, na sua maioria, imuno-relacionados, e alguns deles também participam noutras doenças Als (39) (Tabela 1).

Tabela 1) Principais genes associados à AA já identificados (adaptado) (39)

Genes relacionados com o Sistema Imunitário			Genes associados a FP/pele
Na região HLA	Envolvendo mediadores inflamatórios e receptores	Outros	
HLA-DQB1			
HLA-DRB1	MICA		
MICA	TNF- α		
NOTCH4	IL-2/IL-21	Eos	STX17
HLA-DRA	ULBP3	CTLA-4	ERBB3
HLA-DQA1	ULBP6	PTPN22	PDRX5
HLA-DQA2	LTA		SPATA5
HLA-DQB2	TNF		
HLA-A/C	IL-4		
HLA-DQB1			

O sistema HLA codifica as proteínas humanas MHC, sendo responsável pela regulação do sistema imune. Deste modo, os genes do sistema HLA são um *loci* determinante para o desenvolvimento de doenças Als (47, 51). A AA associa-se a mais de 20 alelos HLA classes I e II (34), pelo que a auto-imunidade poderá relacionar-se com uma apresentação altamente eficiente de auto-antígenos por moléculas HLA-específicas (39). Têm sido identificados vários alelos HLA-Classe I (A, B e C), conferindo suscetibilidade à doença, mas muito mais consistente é a associação dos alelos HLA-Classe II à AA (13). Demonstrou-se uma associação entre AA e HLA-A1, HLA-B62, HLA-DQ1, HLA-DQ3, HLA-DRB1 e HLA-DQB1 (3), sendo que HLA-DQ3, DRB1*0401 e DQB1*0301 se relacionam com a severidade da doença (5, 29, 31). HLA-DQB1*03 associa-se, simultaneamente, à AA e ao hipotireoidismo AI (47).

Por outro lado, Sadegui et. al (2015) procuraram determinar os níveis de expressão de mRNA de *T-bet* (que determina um padrão Th1 de células T) e *GATA-3* (associado a um padrão Th2) em pacientes com AA, tendo encontrado uma maior expressão de *T-bet*, o que confirma a importância das células Th1 na patogénese da AA (45).

Uma região de grande associação com a AA reside no gene ULBP, o qual codifica a Proteína de ligação UL-16 (ULBP), que se relaciona com as moléculas MHC I (1). ULBP e MICA (proteína do gene A relacionado ao MHC Classe I) são moléculas induzidas por *stress*, que servem de ligandos para o recetor NKG2D expresso por alguns linfócitos (44). Deste modo, polimorfismos no *cluster* de genes da Proteína de Ligação UL-16 aumentam o risco de AA (20, 44). A expressão de ULBP3 parece estar sobre-regulada nas lesões de AA e participar no despoletar da resposta AI (41). Normalmente, um FP tem uma expressão mínima de MHC-I, e a ausência de MICA ajuda a manter o privilégio imunológico (39). Na AA, a MICA é altamente

expressa, pelo que o colapso do privilégio imunológico pode ser parcialmente mediado por linfócitos T CD8⁺ NKG2D⁺, evocados por uma sobre-expressão de ULBP na bainha de FPs (39).

Os genes TNF- α e LTA (do Fator de Necrose Tumoral α e Linfotoxina A, respetivamente) encontram-se próximos um do outro. O TNF e a LTA são produzidos por macrófagos e células T e têm um importante papel na mediação de respostas inflamatórias e imunes (39).

Genes expressos em FPs, como o da Sintaxina 17 (STX 17), Peroxirredoxina 5 (PRDX5), KIAA0350/CLEC16A ou SPATA5 também podem contribuir para a doença (27, 39).

4.3.3. Fatores ambientais potencialmente envolvidos

Ainda não foram determinados os estímulos ambientais necessários à expressão de AA (13), mas acredita-se que infeções, microtraumas, disfunção endócrina, podem lesar o “privilégio imunológico” dos FPs (29), possivelmente através da produção de neuro-mediadores capazes de interferir com a imunidade. Alguns estudos têm revelado uma diminuição na expressão do gene relacionado à Calcitonina (CGRP) e substância P no Cc de pacientes com AA. Devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, o défice de CGRP pode favorecer o fenómeno de inflamação folicular (3).

O *stress* é considerado um dos grandes *triggers* da AA. Contudo, e apesar de episódios agudos de AA serem mais frequentes em indivíduos sob tensão profunda (5), estudos controlados têm falhado em comprovar a importância deste fator no desenvolvimento de AA (18).

Mahamid, Abu-Elhija, Samamra, Mahamid & Nseir (2014) procuraram estudar a eventual associação entre os níveis de vitamina D e a AA, tendo concluído que pacientes com AA tinham frequentemente carência dessa vitamina, o que poderá constituir um fator de risco para a doença (23). Por outro lado, modelos animais têm indicado que a vitamina A poderá desempenhar um papel na regulação do ciclo folicular e na resposta imunológica envolvida na AA (3).

4.4. Apresentação clínica

4.4.1. Afeção folicular da AA

A AA tem um amplo espectro de características, é frequentemente imprevisível e varia de pessoa para pessoa (35).

Qualquer área com pêlos/cabelos pode ser afetada (2, 6), mas 90% das lesões ocorrem no Cc (41).



Figura 9. Exemplos do espectro de manifestações clínicas de AA no Cc (35)



Figura 10. Exemplos de manifestações clínicas de AA fora do Cc (35)

A lesão típica da AA é uma placa alopécica redonda/oval, bem circunscrita, solitária (AA Unifocal) ou acompanhada por outras placas (AA Multifocal), com um limite onde pêlos normais demarcam a periferia da lesão (3) (figura 11).



Figura 11. Lesão típica de AA (7)

Por norma, as peladas da AA são assintomáticas, mas, ocasionalmente, os pacientes queixam-se de parestesias, prurido, disestesia ou dor (6, 32). A pele sobre as áreas afetadas pode apresentar leve eritema e edema e, comumente, há pêlos em ponto de exclamação nas margens das lesões, visíveis à dermatoscopia (41).

A AA afeta preferencialmente cabelo com pigmentação, poupando consideravelmente o cabelo grisalho (33, 39).

A perda de pêlos ocorre segundo um padrão circunferencial (6), pelo que pequenas peladas podem coalescer para formar lesões maiores (6) (Figura 12).



Figura 12. Várias peladas menores coalescem formando uma lesão maior (7)

Casualmente, a AA apresenta-se como uma perda difusa de cabelo (22), tornando-se necessário considerar outros diagnósticos diferenciais, nomeadamente Eflúvio Telogénico, Tricotilomania ou Alopecia Androgenética (41).

A AA é clinicamente classificada em diferentes formas em função da quantidade, extensão e topografia das lesões (52). Neste sentido, alguns investigadores desenvolveram uma escala clínica para avaliar a gravidade da doença (3) (Tabela 2).

Tabela 2. Escala clínica de gravidade de AA (3) (adaptado)

Classificação de Gravidade	Caraterísticas clínicas
Leve	≤3 placas alopécicas com um diâmetro máximo inferior a 3cm ou doença limitada a supracílios
Moderada	>3 placas alopécicas ou uma placa com diâmetro superior a 3cm, sem AAT ou AAU
Severa	AAT ou AAU
Ofiásica	Forma severa de AA, com perda de pêlos na forma de onda em torno da cabeça

As três variantes fenotípicas *major* da doença são: AA em placas, AA Total (envolvendo todo o Cc) e AA Universal (englobando a totalidade da superfície corporal) (44) (Tabela 3).

Tabela 3. Principais formas de AA (adaptado) (19)

Formas de AA	
Clássicas	Atípicas
AA em Placa Única/Unifocal	AA tipo Sisaifo (Ofiásis inversa)
AA em Placas Múltiplas/Multifocal	AA Reticular
AA Ofiásica	AA Difusa
AA Total	
AA Universal	

4.4.1.1. Formas clássicas de AA

AA em placas (uni/multifocal):

Forma de apresentação mais comum (75% dos doentes) (32), na qual ocorre perda capilar localizada e desigual (41), com aparente aleatoriedade no tamanho e localização das placas (32).

Geralmente, fica limitada a pequenas áreas no Cc/barba (44) (Figuras 13 a 16).



Figuras 13 e 14. AA em placas (32)



Figura 15. AA Unifocal (53)



Figura 16. Forma circunscrita de AA (11)

AA Ofiásica:

Do grego “cobra”, o termo Ofiásico descreve uma forma severa de AA na qual a perda dos pêlos ocorre na linha de implantação têmporo-occipital, em faixa, atingindo as margens inferiores do Cc e nuca (3, 18, 19, 41). É de difícil tratamento, estando, portanto, associada a mau prognóstico (32) (Figuras 17 a 19).



Figura 17. AA Ofiásica (11)



Figura 18. AA Ofiásica (32)



Figura 19. AA Ofiásica (7)

AA Total:

Presente em 10-20% dos pacientes (32), na AAT há perda total dos pêlos terminais do Cc sem acometimento dos demais pêlos corporais (19, 41) (Figuras 20 a 22).



Figura 20. AA Total (11)



Figura 21. AA Total com afeção parcial dos supracílios (32)



Figura 22. AA Total (13)

AA Universal:

Geralmente acompanhada de lesões ungueais, a AAU envolve queda de todos os pêlos da cabeça e corpo (18, 32, 41).

O Cc fica desprotegido do sol, os olhos ficam vulneráveis ao pó e à luz, o nariz e os seios nasais ficam expostos a partículas estranhas. Como tal, estes pacientes podem mais facilmente desenvolver queimaduras solares e alergias (54).

4.4.1.2. Formas atípicas de AA

Padrão Sisaifo de AA:

Imagem clínica inversa da forma ofiásica (19), e capaz de mimetizar a alopecia androgenética (32), a AA com padrão Sisaifo é uma forma de apresentação rara, na qual a perda de pêlos poupa as laterais e afeta a zona central do Cc (18, 41) (Figuras 23 e 24).



Figura 23. Padrão Sisaifo de AA (32)



Figura 24. Padrão Sisaifo de AA (13)

AA Reticular:

Forma de AA na qual múltiplas peladas se organizam num padrão em mosaico (32), por coalescência de lesões distintas (18, 41). São visíveis várias peladas separadas por faixas de cabelos preservados, configurando aspeto reticulado ao conjunto (19) (Figuras 25 e 26).



Figura 25. Padrão Reticular de AA (32)

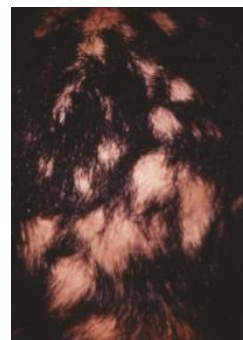


Figura 26. Padrão reticular de AA (19)

AA Difusa:

Padrão de AA que se estende por todo o Cc, embora geralmente não afete todos os pêlos (32). Pode ser a forma inicial, principalmente em crianças e adolescentes, ou surgir a partir de um padrão em placas (19).

Trata-se da forma de diagnóstico mais difícil, exigindo diagnóstico diferencial com Eflúvio Telogénico (41) (Figuras 27 a 29).



Figuras 27 e 28. Padrão difuso de AA (32)



Figura 29. AA difusa (19)

AA difusa total aguda:

Variante recentemente identificada, mais frequente no sexo feminino (18), e caracterizada por perda de pêlos num curto espaço de tempo, a AA difusa total aguda apresenta prognóstico favorável e rápida resolução, mesmo sem tratamento (41)

Qualquer um dos padrões, pode ser acompanhado de alopecia ao nível da barba, supracílios ou qualquer outra zona com pêlos.



Figuras 30 e 31. Peladas de AA na barba (39)

Quando os pêlos voltam a crescer, inicialmente têm falta de pigmento, mas a tonalidade é recuperada com o tempo (3, 13) (Figura 32).



Figura 32. Recrescimento de pêlos, sem pigmento, após tratamento com Acetonido de Triancilona intralesional (13) (adaptado)

4.4.2 - Envolvimento extra-folicular da AA:

A AA pode acarretar afeções extra-pilosas, nomeadamente das unhas e olhos (35).

4.4.2.1. Alterações ungueais:

Dez a 66% dos pacientes com AA apresentam alterações nas unhas (32, 35), mas tal acometimento é mais frequente em crianças (12%) do que em adultos (3,3%) (6, 19, 41). Além disso, a prevalência de alterações ungueais é superior nas formas mais severas de AA (19) e as unhas das mãos são mais frequentemente lesadas (6).

As anomalias nas unhas podem preceder, suceder ou coexistir com a perda de pêlos (19, 21), e a presença de patologia ungueal confere pior prognóstico (41).

O principal achado é o *pitting*, mas podem ocorrer outras alterações, nomeadamente coiloníquia, onicólise, traquioníquia e linhas de *Beau*. Lúnulas com pontos vermelhos e eritema periungueal são sinais de envolvimento agudo (6, 18, 32) (Figuras 33 e 34).



Figura 33. Alterações ungueais em doente com AA (11)



Figura 34. Alterações ungueais em doente com AA (32)

4.4.2.2. Alterações oftalmológicas:

Embora os dados sejam menos concisos, já foram reportadas alterações oculares associadas à AA, nomeadamente hipopigmentação focal da retina, opacidades no cristalino, cataratas subcapsulares posteriores, diminuição da acuidade visual, síndrome de Horner, heterocromia da íris, miose ou ptose palpebral (6, 7, 19).

4.5. Diagnóstico

À semelhança do que acontece com outras patologias, o diagnóstico de AA requer uma adequada história clínica e cuidadoso exame objetivo. Importa questionar os pacientes acerca da duração, extensão e volume de queda capilar, antecedentes pessoais, profissão e medicação habitual, bem como procurar alterações nas unhas, barba, supracílios e restantes zonas pilosas do corpo (40). Além disso, a história familiar detalhada de AA, atopia, patologia tiroideia ou outras doenças auto-imunes podem ser fontes informativas valiosas (32).

Não existe um teste de rotina para todos os pacientes com AA (55), mas a apresentação e curso clínico auxiliam no correto diagnóstico (22).

Geralmente não são necessários testes laboratoriais, a menos que se suspeite de envolvimento da tiróide (32). O estudo da função tiroideia pode ser particularmente importante em casos de longa-duração e em pacientes com AA severa e sintomas sugestivos de patologia tiroideia (7).

No exame objetivo, deve-se quantificar a percentagem de queda capilar e avaliar o tipo de pêlos remanescentes no Cc (percentagem de pêlos terminais, pigmentados e não-pigmentados, e de pêlos velos), determinar o *score* global de severidade da AA (baseado na extensão e densidade da perda de pêlos do Cc) e apurar o envolvimento ungueal (56).

A *National Alopecia Areata Foundation* desenvolveu o “*Severity of Alopecia Tool Score*” (*SALT score*) (3), um instrumento que, apesar de não considerar os pêlos corporais nem o possível envolvimento ungueal, pode ser útil na avaliação quantitativa da queda capilar. Divide-se o Cc em 4 partes tendo por base a área de superfície (topo [40%], região posterior [24%], lado direito [18%] e lado esquerdo [18%]), determina-se a percentagem de

queda em cada uma das áreas e multiplica-se pela percentagem de Cc englobada. Somando os produtos obtém-se a pontuação SALT (3, 7) (ver anexo 2).

Também poderá ser importante aplicar questionários de qualidade de vida para perceber o impacto biopsicossocial da doença (56).

Se a história e exame objetivo não forem conclusivos, pode recorrer-se à tricoscopia, biopsia e exame histológico (11, 32). Investigações adicionais geralmente não são necessárias, mas quando o diagnóstico é duvidoso e, particularmente, em pacientes com início precoce da doença, podem estar indicadas outras avaliações (13, 22, 57).

No *follow-up*, peladas individuais podem ser medidas e fotografadas para avaliar a evolução da doença (32). Além disso, pode usar-se o sistema de classificação da *American National Alopecia Areata Foundation* para melhor definir o perfil do doente: Score 1, sem qualquer recrescimento capilar ou agravamento; Score 2, crescimento de pêlos velos; Score 3, crescimento de pêlos terminais não-pigmentados; Score 4, presença de pêlos terminais pigmentados; Score 5, crescimento misto de pêlos (velos e terminais) (50).

4.5.1. Testes Clínicos

Como testes clínicos facilmente realizáveis destacam-se o “*Pull Test*”/Teste de Tração, o “*Pluck Test*”/Teste de Arranque e a Contagem Capilar Diária.

No Teste de Tração, exerce-se tração num aglomerado de pêlos (40-60) em 3 áreas diferentes do Cc. O número de pêlos extraídos é contabilizado e, de seguida, são examinados ao microscópio. O normal é que, a cada tração, saiam menos do que 3 pêlos por área. Se saírem mais do que 10 o teste é positivo (3). O teste de tração na periferia da lesão pode correlacionar-se com a atividade da doença e nas fases crónicas, geralmente, o teste é negativo (6).

No Teste de Arranque, puxam-se pêlos pela raiz, que depois se examinam ao microscópio à procura de defeitos no ciclo capilar ou de indícios de doença sistémica (3).

A avaliação por Contagem Capilar Diária, normalmente, faz-se quando o *Pull Test* é negativo. Trata-se de contabilizar o número de cabelos perdidos. O cabelo é colhido durante 14 dias e se forem recolhidos mais de 100 cabelos/dia considera-se anormal (exceto se a colheita for feita logo depois de lavar o cabelo) (3).

4.5.2. Tricoscopia

Achados dermatoscópicos isolados podem não ser diagnósticos de AA, mas uma combinação de características ajudam a detetar casos difíceis (7).

A Tricoscopia (exame dermatoscópio do Cc) constitui uma importante ponte entre o diagnóstico clínico e histológico (58), permitindo avaliar hastes pilosas, óstios foliculares (*dots*), epiderme peri/interfolicular e estruturas vasculares. A avaliação da haste pilosa permite a identificação de fraturas, estreitamentos, torções, cabelos em cone/funil, em zig-zag ou curtos. Relativamente aos óstios foliculares, estes podem apresentar alterações sugestivas de determinadas doenças e a sua avaliação baseia-se, essencialmente, na sua cor.

Dots pretos representam pêlos lesados ao nível do Cc (comuns na AA, celulite dissecante, *tinea capitis* e tricotilomania), *dots* amarelos indicam a presença de material queratino-sebáceo (podendo estar presentes na AA) e *dots* brancos são mais comuns nas alopecias cicatriciais (correspondendo a fibrose perifolicular). Também podem existir *dots* vermelhos e cinzentos/azul-acinzentados (associados a alopecia frontal fibrosante) (59).

Concretamente na AA, a dermatoscopia poderá ser particularmente importante nos casos difusos ou totais, mas é necessário considerar sempre que os achados variam com a atividade, gravidade e duração da doença (59).

Principais achados dermatoscópicos (sobretudo na fase inicial da AA):

Pêlos em ponto de exclamação: frequentemente presentes na periferia de uma placa, são pêlos mais finos e menos pigmentados na base, e mais espessos, grossos e pigmentados na terminação distal (secção lesada) (22, 52, 59). Existem nas formas agudas de AA e não são comuns em pacientes com peladas de longa data (11). Podem ter deposição do pigmento de melanina na extremidade distal (sinal de *Widy*), o que, embora não patognomónico, é fortemente sugestivo de AA (6) (Figuras 35 a 37).



Figura 35. Pêlo em ponto de exclamação (19)



Figura 36. Pêlos em ponto de exclamação (53)



Figura 37. Pêlos em ponto de exclamação caraterísticos da AA (11)

Pêlos distróficos: pêlos frágeis devido a defeitos na queratinização (52).

Pêlos cadaverizados: pêlos fraturados antes de emergirem no Cc. São pêlos nos quais ocorre quebra do eixo no folículo, produzindo pontos enegrecidos dentro dos *dots* foliculares,

assemelhando-se a comedões (6). São indicativos de doença ativa (52) e não existem na tricotilomania nem em condições cicatriciais localizadas (22), pelo que a sua presença pode auxiliar no diagnóstico de AA (32).

Pêlos brancos: na recuperação da AA, vários pêlos voltam aparentemente ao normal, mas sem pigmento (52).

Dots amarelos: regularmente distribuídos, são indicativos de doença ativa e em progressão (22, 59). Quando um FP perde parte ou a totalidade da sua haste, deixando o infundíbulo vazio, pode acumular-se sebo no seu interior, que depois se torna amarelado quando oxida (52).

Dots pretos: sugestivos de doença ativa (hastes fraturadas) (7).

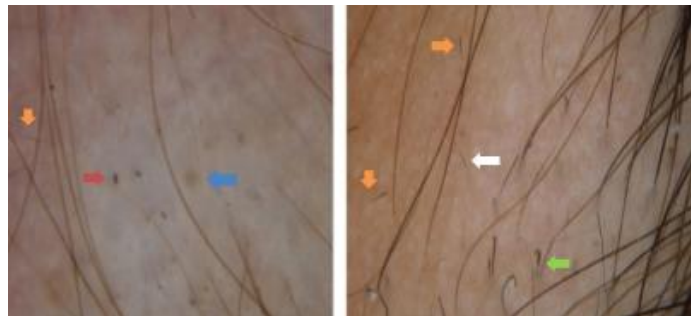


Figura 38. Achados dermatoscópicos de AA: *Dots* amarelos (seta azul), *Dots* pretos (seta vermelha), pêlos em ponto de exclamação (setas laranjas), pêlos velos (seta branca) e pêlos curtos partidos (seta verde) (58)



Figura 39. Lesões de AA ativas com pêlos afilados (setas amarelas) e *Dots* pretos (setas vermelhas) (60)

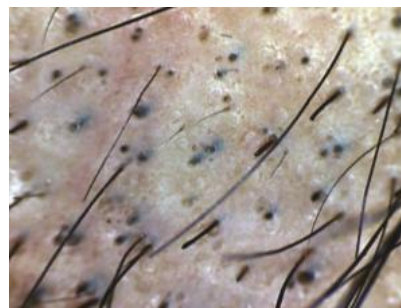


Figura 40. Achados dermatoscópicos na AA: *Dots* amarelos e pretos, pêlos partidos e afilados (7)

À medida que as lesões progridem para fases mais crônicas de AA, deixam de estar presentes estes sinais e pode ocorrer leve hiperqueratose, indicando pior prognóstico (52). Nos casos de longa duração, podem existir pêlos pseudo-*moniletrix* (com alternância de nódulos [com medula] e estreitamentos [sem medula]) e maiores quantidades de pêlos velos (40, 59).

4.5.3. Biopsia

A biopsia do Cc auxilia na discriminação entre alopecias cicatriciais e não cicatriciais, estando indicada quando o diagnóstico não está estabelecido (3). Embora as características histológicas da AA dependam da fase da doença (não variando com idade, sexo ou raça do paciente) (3, 7), geralmente, a biopsia atesta a presença de infiltração linfocitária dos FPs (39, 53, 61).

Em qualquer fase da doença, podem existir quantidades aumentadas de eosinófilos em regiões da pele com AA, as quais são uma característica diagnóstica útil (13).

Na AA aguda, a maioria dos FPs está em anagénese (11), cercada por abundantes células inflamatórias (21), capazes de parar a anagénese (“*anagen arrest*”) (3).

A presença de um infiltrado linfocítico peribulbar em “*enxame de abelhas*” (13, 41), embora não muito comum, confirma o diagnóstico de AA (3, 62). Nesse “*enxame*”, as “*abelhas*” são células T CD8+ atraídas para os FPs pelos ligantes NKG2D ativados (1).

Os linfócitos estão, essencialmente, em torno da matriz e PD do FP, causando edema, incontinência pigmentar, morte celular de queratinócitos e lesão vacuolar (13) (Figuras 41-43).

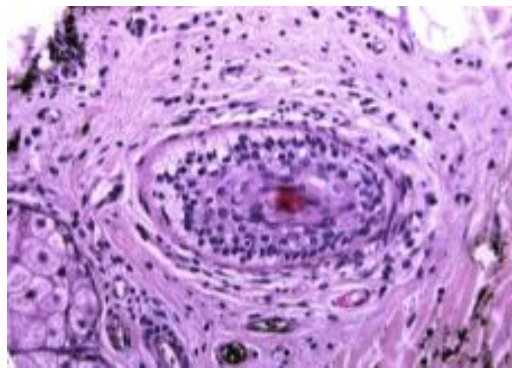


Figura 41. Infiltrados linfocíticos peribulbares esparsos, visíveis com Coloração de Hematoxilina-Eosina (62)

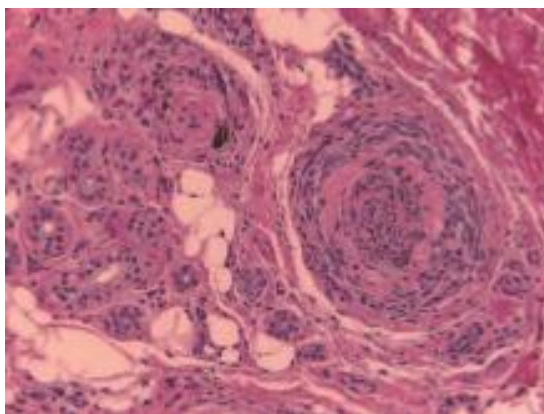


Figura 42. Inflamação Peribulbar Clássica em “enxame de abelhas” na AA, com alguns eosinófilos no infiltrado (13)

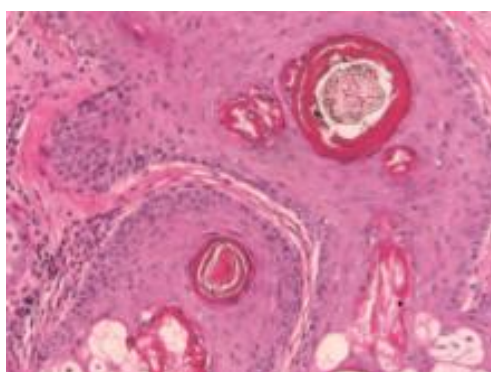


Figura 43. Formação anormal da haste de um pêlo (tricomalácia): sinal de AA ativa (13)

Numa fase subaguda, há aumento do número de FPs em catagénese e telogénese (>50%) (13) e diminuição da quantidade em anagénese (3, 41). Persiste alguma inflamação remanescente, mas geralmente não há infiltrados peribulbares (13). O diagnóstico deve basear-se no predomínio de catagénese/telogénese e na ocorrência de miniaturização folicular (62), decorrente da diminuição do volume da PD, mediada por mecanismos apoptóticos (17) (Figura 44).

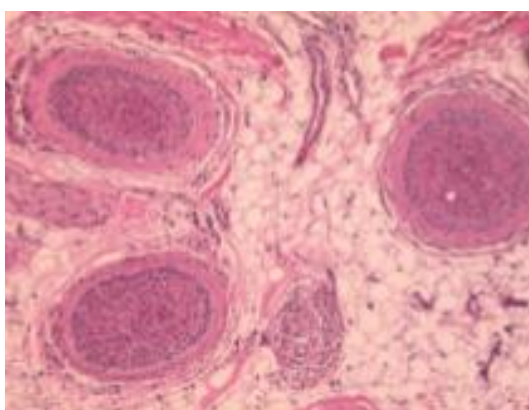


Figura 44. Transformação catagénica na AA subaguda (13)

Na cronicidade, continua a ocorrer miniaturização, com ou sem inflamação mínima, e verifica-se acentuada diminuição do rácio pêlos terminais/pêlos velos (de 7:1 para 1:1) (7). Estudos de imunofluorescência mostram depósitos de C3, IgG e IgM na membrana basal da parte inferior dos FPs (3, 41) (Figura 45).

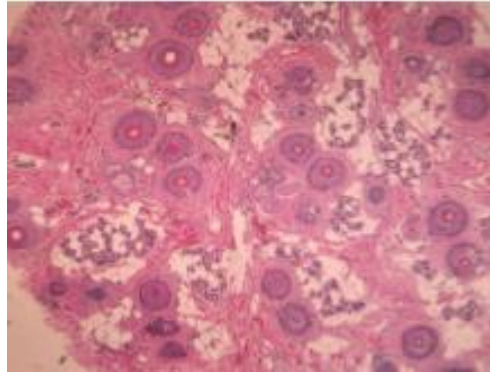


Figura 45. Marcada miniaturização: característica de AA de longa-data (13)

Se um doente começar a recuperar da sua AA, o rácio pêlos terminais-pêlos velos volta ao normal, a percentagem de FPs em anagérese aumenta e persiste pouca ou nenhuma inflamação (3, 13, 41).

4.5.4. Estudo Analítico

Conforme referido, para a maioria dos doentes não há necessidade de estudo analítico. Ocasionalmente, pode ser importante determinar T3 e T4 livres, TSH, Anticorpos anti-tiroideus, anti-nucleares e anti-microsossomais, Ferro e Zinco séricos, Serologia da Sífilis... (40).

4.6. Curso da doença

O curso da doença é imprevisível e nenhum tratamento é curativo, preventivo ou capaz de modificar a sua evolução (1, 29, 36).

Geralmente, a AA surge de forma súbita. Começa por uma pelada redonda e depois expande-se através de um padrão centrífugo ou multifocal (41).

Na maioria das vezes, a AA tem um curso crónico, mas leve (32), sendo típico haver resolução espontânea seguida de recorrências ocasionais (53), com quase todos os pacientes a terem mais do que um episódio de doença (22).

Existe uma elevada taxa de remissão na AA limitada a 1-2 peladas (55), sendo que 80% dos pacientes com AA em placas têm remissão espontânea em 1 ano (4, 36, 40). Por outro lado, 15-25% dos pacientes progridem para AAT ou AAU (22, 36) e, nesse caso, a remissão espontânea não é provável (37), com apenas 10% dos doentes a recuperarem totalmente (57).

O prognóstico varia muito e a possibilidade de remissão depende, essencialmente, dos fatores de prognóstico apresentados pelo indivíduo (35) (Tabela 4).

Tabela 4. Principais fatores de mau prognóstico na AA (adaptado) (7, 11, 41, 57, 61, 63).

Principais fatores de mau prognóstico na AA
Início precoce da doença (infância)
Longa história de doença
AA severa ao diagnóstico
Perdas extensas
Variante Ofiásica
Alterações ungueais
História familiar
Presença de outras doenças auto-imunes

A severidade da doença na altura do diagnóstico é o maior preditor dos resultados a longo-prazo (13, 22, 32).

Casos familiares de AA têm pior prognóstico, com progressão mais rápida da doença, mais recaídas e maior resistência ao tratamento (20).

A presença de pêlos velos regenerados é fator de bom prognóstico (63), assim como um início mais tardio da doença, o qual se correlaciona com formas menos extensas de AA (4).

Em crianças, a doença tende a piorar ao longo do tempo, mesmo que a apresentação inicial seja leve (13). Além disso, é mais comum haver história pessoal de dermatite atópica ou história familiar de AA entre pacientes com início mais precoce da doença (4, 64). Como tal, diagnóstico de AA em indivíduos pré-púberes é indicador de mau prognóstico (35), com um risco de AAT de, aproximadamente, 50% (32).

4.7. Diagnóstico Diferencial de AA

As duas principais formas de alopecia são a cicatricial e a não-cicatricial. Na primeira, observa-se fibrose, inflamação e perda de FPs. Na segunda, as hastes pilosas estão ausentes ou miniaturizadas, mas os FPs permanecem preservados (o que explica a sua reversibilidade) (7, 65) (Tabela 5).

Tabela 5) Principais diagnósticos diferenciais de AA (adaptado) (7, 65)

Principais diagnósticos diferenciais de AA	
Alopecia Não-Cicatricial	Alopecia Cicatricial:
<u>Distúrbios cutâneos primários:</u> Alopecia Androgenética; Eflúvio Telogénico; Tinha do Cc; Tricotilomania; Alopecia induzida por pressão; Alopecia Temporal Triangular.	<u>Distúrbios cutâneos primários:</u> Líquen plano; Alopecia cicatricial centrífuga central; Foliculite decalvante; Esclerodermia linear (morfeia).
<u>Fármacos</u> (varfarina, propiltiouracilo...);	<u>Doenças sistémicas:</u> Lesões discóides em presença de LES; Sarcoidose; Metástases cutâneas.
<u>Doenças sistémicas:</u> LES; Sífilis secundária; Hipo/hipertiroidismo.	

As causas mais comuns de alopecia não-cicatricial são alopecia androgenética, eflúvio telogénico, AA, tinha do Cc e fase inicial de alopecia traumática. Com menor frequência, pode estar associada a sífilis secundária e ao lúpus eritematoso sistémico (LES). Em relação a este último, cabe dizer que pode estar associado a formas não-cicatriciais (coincidentes com agudizações da doença sistémica), mas também a formas cicatriciais de alopecia (secundárias a lesões discóides) (65). Podem encontrar-se alterações foliculares e interfoliculares (62). Contudo, raramente há alopecia em mais de 50% do Cc (41).

Na Alopecia Androgenética (associada a uma sensibilidade exagerada aos androgénios), regista-se recuo da linha anterior e miniaturização ao longo da linha média do Cc (65). Trata-se de uma patologia progressiva, cujo tratamento visa impedir a miniaturização e induzir o crescimento capilar (1).

Relativamente à Tinha do Cc (*Tinea Capitis*), comumente, existem evidências de inflamação, descamação e linfadenopatia cervical (7), mas os sinais podem ser subtis (3). Podem existir pêlos partidos, com ou sem eritema (41), e pode haver desde descamação com perda mínima dos pêlos até placas bem demarcadas com “pontos negros” ou placas húmidas

com pústulas (*quérion*) (65). Em crianças, a AA e a *Tinea Capitis* são as principais causas adquiridas de perda capilar (58) (Figura 46).



Figura 46. Dermatoscopia de lesões de *Tinea Capitis*, com pêlos em zigzag (a azul) (58)

Quando a alopecia é de natureza traumática podem estar subjacentes inúmeras situações, nomeadamente tração mecânica (como na Tricotilomania) (65). Na Tricotilomania, os cabelos partidos estão ancorados no Cc (ou seja, mantêm-se em anagénese, ao contrário dos pêlos em ponto de exclamação) (3) e apresentam-se com diferentes comprimentos, pelo que a superfície do Cc pode não ser lisa (41). Regista-se tricomalácia, castos pigmentados e arquitetura folicular distorcida (62).

No que concerne ao Eflúvio Telogénico, este constitui o principal diagnóstico diferencial da AA difusa, estando frequentemente associado a um precipitante (41).

Na Sífilis Secundária, encontram-se infiltrados de células plasmocitárias (62) e placas dispersas mal delimitadas de alopecia, com um aspeto de “roído de traças” (65).

Por sua vez, a alopecia cicatricial resulta mais frequentemente de um distúrbio cutâneo primário do que de uma doença sistémica. Como causas menos comuns pode apontar-se a sarcoidose ou metástases cutâneas (65). O Liquen Plano Pilar é a principal causa de alopecia cicatricial, e a Alopecia Fibrosante Frontal é uma condição similiar que se apresenta como uma banda frontal alopécica com comum envolvimento dos supracílios (1). Folliculite decalvante e Celulite dissecante são as formas mais comuns de alopecias neutrofílicas (1).

A Alopecia Temporal Triangular desenvolve-se depois dos 2 anos de idade (7, 41). Pode ser necessária uma biopsia para a distinguir da AA, e histologicamente caracteriza-se por um número normal de pêlos velos e FPs indeterminados (41).

Na forma discóide do LES, encontram-se peladas redondas no Cc, cicatrização atrófica, obstrução folicular, telangiectasias e despigmentação (1).

5. Patologias comumente associadas

De entre as patologias mais comumente associadas à AA destacam-se a afeção tiroideia AI, asma, rinite alérgica, dermatite atópica e vitiligo (21, 25, 66). Outras patologias muitas vezes concomitantes são a Psoríase, Diabetes Melitos (DM), Síndrome de Down, Doença de Addison, Anemia Perniciosa, Síndrome de Sjögren, LES, Doença Celíaca, Colite Ulcerosa, Miastenia Gravis, Artrite Reumatóide e Esclerose Múltipla (67).

A AA comporta risco aumentado de outras doenças AIs (1, 4, 23, 61), com cerca de 12% dos pacientes a apresentarem comorbilidades dessa natureza (50). Efetivamente, vários *loci* de risco encontrados na AA são comuns a outras formas de patologia AI (1). A afeção tiroideia AI é a comorbilidade mais frequentemente associada à AA (8-28% dos pacientes) (7, 32), mas a presença de anticorpos tiroideus não se correlaciona com a severidade da AA (67).

Dez a 22% dos pacientes com AA têm, concomitantemente, alguma forma de atopia, o que representa o dobro da prevalência na população geral (7, 32). Globalmente, verifica-se que o agravamento da atopia pode causar exacerbação da AA (68).

De suma importância é, também, o facto de pacientes com AA estarem sujeitos a alterações dramáticas no seu visual (16), as quais podem afetar a sua auto-estima e qualidade de vida (15, 68). Neste sentido, doentes com AA apresentam, consistentemente, piores resultados em escalas de vitalidade, saúde mental, funcionamento social e emocional (69), registando-se uma elevada prevalência de alterações de humor, patologia depressiva e ansiosa entre pacientes com AA (3). Devido ao papel que o cabelo assume na comunicação psicossocial, nomeadamente enquanto símbolo de juventude, saúde e fertilidade, a queda capilar acentuada acarreta um grande impacto na auto-imagem, relacionamento interpessoal e posicionamento na sociedade dos sujeitos afetados (9). Assim, e dado que a morbilidade da AA é, sobretudo, psicológica (13), estes pacientes podem apresentar várias comorbilidades psiquiátricas capazes de prejudicar o ajustamento e adaptação à doença, assim como o prognóstico e resultado final (70). Estudos indicam que a AA está associada a tanta ou maior estigmatização que muitas doenças mentais (71) e acredita-se que 50% das crianças e adolescentes com AA sofrem de depressão (30). Como tal, o correto tratamento da AA deve incluir esforços para diminuir o seu impacto psicossocial (41).

6. Opções Terapêuticas para a AA

Devido à grande quantidade de interrogações em torno da AA, a sua abordagem continua a ser um desafio (72). Não existem tratamentos aprovados pela FDA (49, 55) e as opções terapêuticas são, essencialmente, imunossupressoras. Além disso, continuam a existir poucos ensaios clínicos controlados, aleatorizados e publicados sobre a AA (6, 21). Como tal, as opções terapêuticas têm sucesso limitado (4) e, apesar de poderem induzir o crescimento folicular, nenhuma se mostrou capaz de alterar, a longo-prazo, o curso da doença (22).

Uma outra consideração importante é que, apesar do seu impacto psicológico, a AA não comporta consequências diretas na saúde geral ao ponto de justificar terapêuticas muito agressivas, sobretudo quando a sua eficácia não é garantida (22). Assim, se a AA for leve, esperar pela remissão espontânea poderá ser uma opção sensata (61). Efetivamente, o tratamento da AA não é mandatório, até porque, na maioria das vezes, se trata de uma condição benigna e auto-limitada (6).

O tratamento da AA depende da idade do paciente e da extensão, severidade e duração da doença (6, 55), sendo que as intervenções na AA em placas geralmente são efetivas, ao passo que se mostram redutoras na doença avançada ou disseminada (23).

Devido à natureza inflamatória da patologia, os corticosteróides têm sido a modalidade terapêutica mais usada (6). Contudo, existe pouca informação sobre o seu papel no tratamento crónico da AA refratária (73).

Genericamente, as principais opções terapêuticas (seguidamente apresentadas) consistem em corticoterapia, imunoterapia tópica, minoxidil tópico, irritantes tópicos e imunossupressores sistémicos (4) (Tabela 6; Figura 47).

Tabela 6. Principais opções terapêuticas para AA (adaptado) (6)

Tratamentos Locais	Tratamentos Sistémicos	Outras opções
<ul style="list-style-type: none">- Corticoterapia Intra-lesional;- Corticoterapia tópica;- Sensibilizantes tópicos de contacto;- Antralina;- Minoxidil;- Retinóides tópicos;- Fototerapia.	<ul style="list-style-type: none">- Corticoterapia sistémica;- Sulfalazina;- Azatioprina;- Metotrexato;- Ciclosporina;- Fotoquimioterapia;- PUVA;- NBUVB.	<ul style="list-style-type: none">- Transplante capilar;- Tatuagens;- Perucas;- Psicoterapia.

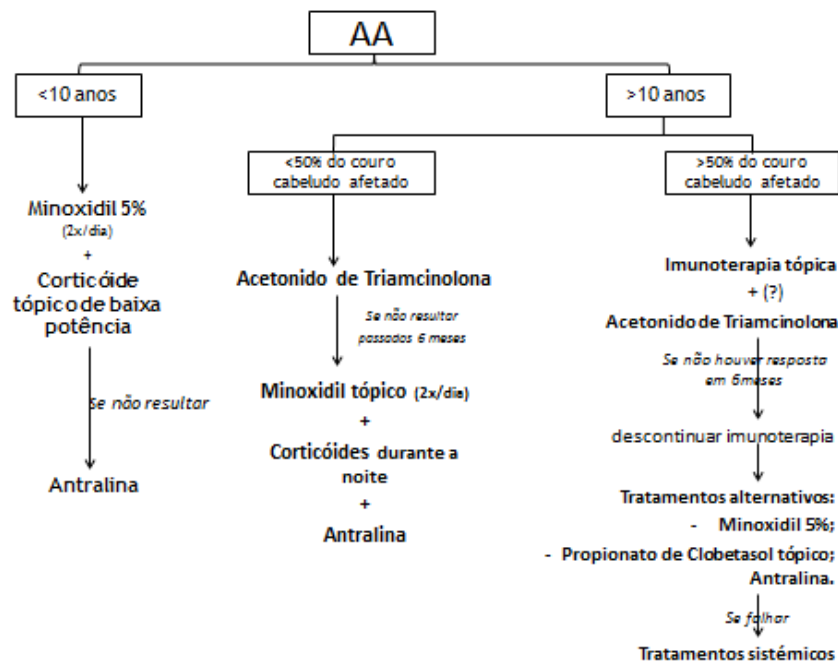


Figura 47. Proposta de abordagem terapêutica para AA (55)

6.1. Tratamento local

6.1.1. Corticosteróides intralesionais

Amplamente usados no tratamento da AA (6), constituem a terapêutica de 1ª linha para adultos com a doença limitada ao Cc (afeção <50%) ou supracílios (1,3, 6), com taxas de sucesso de 60-75% (7). Por outro lado, formas rapidamente progressivas de AA, nomeadamente AAT e AAU, geralmente não respondem bem a esta terapêutica (6).

Pelo facto de ser um tratamento um pouco doloroso, geralmente não é usado em crianças com menos de 10 anos (6), ainda que seja possível aplicar um anestésico antes da injeção (41, 55).

De entre as principais opções terapêuticas destacam-se o Acetonido de Triamcinolona e o Acetato de Hidrocortisona, que deverão ser injetados na derme profunda a cada 4-6 semanas. Usam-se várias concentrações, o crescimento geralmente é visível em 4 semanas (1, 7, 41, 55) e é aconselhável abandonar o tratamento caso não haja melhorias após 6 meses (41, 55). Como possíveis efeitos adversos associados, cabe destacar a atrofia cutânea, telangiectasias e hipopigmentação (6, 74).

6.1.2. Corticosteróides tópicos

Menos eficazes que as injeções intralesionais (74), os Corticosteróides tópicos são comumente usados na AA, apesar de estarem associados a altas taxas de recaídas (1, 55). Embora comporte maior risco de efeitos secundários, a aplicação destes fármacos sob oclusão pode aumentar a sua potência (7). O tratamento tem que ser continuado durante, pelo menos, 3 meses (6, 41).

São uma boa opção em crianças, devido à sua aplicação não dolorosa e ampla margem de segurança, mas, tal como os Corticosteróides intralesionais, são ineficazes na AAT/AAU (6).

De entre os principais efeitos adversos destacam-se foliculites, telangiectasias e atrofia local (6, 41).

6.1.3. Minoxidil

Indicado para o tratamento de AA leve a moderada, o Minoxidil 2-5%, aplicado 2 vezes por dia, produz bons resultados (19, 41). Contudo, mostra-se ineficiente na AAT ou AAU (6, 22). Pode ser usado em combinação com corticóides tópicos/intralesionais ou antralina (7, 19), e dados sugerem que pacientes mais jovens respondem melhor (7).

Ainda não se determinou o mecanismo de ação, mas sabe-se que estimula a síntese de DNA nos FPs e tem uma ação direta na proliferação e diferenciação dos queratinócitos (6). Pode manter os pêlos afetados em anagénesse, e é um bom estimulante do crescimento folicular (41) - o qual se inicia após, aproximadamente, 3 meses de tratamento (6).

Como principais efeitos secundários destacam-se dermatites de contacto irritativas e alérgicas e hipertricrose (reversível com a interrupção do tratamento) (6, 19, 41, 55).

6.1.4. Creme de Antralina (Ditranol)

Com taxas de resposta de 20-75% para AA em placas e de 25% para AAT (1), o creme de Antralina constitui uma opção terapêutica válida, sobretudo, para crianças (1, 3). Tem um mecanismo de ação não totalmente conhecido (1, 41), mas sabe-se que cria irritação do Cc (6, 74).

Utiliza-se em concentrações desde 0,5 a 1%, durante 20-30 minutos (19). Depois o Cc deve ser bem lavado para evitar efeitos irritantes excessivos (6) e a área tratada deve ser protegida do Sol. Inicialmente, aplica-se diariamente nas áreas afetadas, durante 15-20 minutos. Gradualmente, aumenta-se o tempo de contacto até que se desenvolva uma dermatite de baixo grau (com eritema, prurido). Fixa-se, então, o tempo de contacto, e mantém-se o tratamento durante, pelo menos, 3 meses (55).

Os principais efeitos secundários são foliculites, linfadenopatia regional e descamação ou alterações da coloração da pele (3, 6, 19).

6.1.5. Imunoterapia tópica

Indicada para AA em mais de 40% do Cc e em casos crónicos (22), a imunoterapia tópica atinge uma resposta significativa em 50-60% dos pacientes, após um tratamento prolongado (1). Contudo, a AA severa pode tornar-se resistente a este tipo de terapêutica (73), e a existência de história de patologia tiroideia é um fator de mau prognóstico (28).

Com imunoterápicos tópicos, como a 2,3-Difenilciclopropenona (DPCP) e o Dibutilester do Ácido Esquárico (SADBE), cria-se uma reação alérgica que origina células T capazes de inibir reações Als contra FPs (41).

Geralmente, o Cc é o local de sensibilização (6), e como principais efeitos adversos destacam-se prurido, eritema leve, descamação e linfadenopatia retro-auricular (3).

A DPCP é amplamente considerada a imunoterapia tópica mais efetiva para o tratamento de AA extensa ou refratária (34). Para a sensibilização inicial, usa-se um aplicador com DPCP a 2% em acetona/parafina numa pequena área, e os pacientes são aconselhados a proteger-se do Sol e a evitar lavar a zona tratada (6, 41). Decorridas duas semanas, começa-se o tratamento aplicando uma solução de DPCP a 0.001-0.005% no Cc, e vai-se aumentando a concentração até um máximo de 2%, procurando desencadear uma leve dermatite de contacto alérgica, que dure 24-48h (41). Uma resposta eczematosa indica que ocorreu sensibilização, e apenas 1-2% dos pacientes falham na sensibilização (6).

As taxas de recrescimento capilar oscilam entre os 33 e os 83%, sendo desaconselhável interromper a terapêutica antes de, pelo menos, 2 anos de tratamento (34).

O SADBE comporta menos efeitos adversos (5), mas nenhum destes tratamentos deve ser usado em mulheres grávidas ou que pretendam engravidar (6, 22).

6.1.6. Retinóides tópicos

A Tretinoína e o Bexaroteno têm sido usados na AA com resultados mistos. Irritação da pele é um efeito adverso muito comum e a eficácia é duvidosa na ausência de ensaios duplamente cegos aleatorizados (6).

6.1.7. Fototerapia

Enquanto modalidade terapêutica que usa luz ultravioleta, a fototerapia pode ser usada para tratar várias doenças dermatológicas (75). Afeta o funcionamento das células T e a apresentação antigénica, e apresenta taxas de recrescimento na AA que oscilam entre os 15-70% com a PUVA e UVB e os 60-77% com *Excimer Laser*. Contudo, a fotocarcinogénese é uma preocupação com todos os tipos de fototerapia, sobretudo com tratamentos prolongados (76).

Existem vários estudos não-controlados sobre a utilização da fotoquimioterapia (PUVA) na abordagem da AA (6). A PUVA (local ou sistémica) associa Psoraleno à radiação ultravioleta A e tem efeitos imunossupressores (3), mas está associada a uma elevada taxa de recidivas (19, 22), por vezes implicando repetições dos tratamentos. Para mitigar os efeitos adversos dos Psoralenos sistémicos, pode fazer-se um “turbante” de PUVA, que tem uma eficácia de cerca de 70% (6).

Sendo absorvida na derme profunda (77), a UVA-I tem uma maior penetração, o que é importante para atingir FPs. Com um comprimento de onda de 340 a 400nm (75), comporta menor risco de carcinogénese que a PUVA e UVB (76).

Relativamente à UVB, apesar da sua eficácia no tratamento de várias patologias dermatológicas, não se tem mostrado eficaz na AA (6). Assim, o recurso a uma lâmpada *excimer* com 308nm pode constituir uma alternativa terapêutica segura (78). Emite altas doses de radiação ultravioleta B monocromática de comprimento de onda longa, podendo desencadear a apoptose de células T e induzir ações imunológicas (77). Tem a vantagem de irradiar pequenas áreas e, ao contrário da fotoquimioterapia, não requer um agente fotossensibilizante. Além disso, implica menor frequência de sessões terapêuticas que os UVB-NB. Contudo, devido ao potencial risco de carcinogénese, tem que ser usada com cuidado, e não a longo-prazo (78).

6.2. Tratamento Sistémico

Para as formas mais extensas de AA, imunossuppressores sistémicos têm demonstrado alguma eficácia, porém estão associados a efeitos adversos que impossibilitam o seu uso a longo-prazo. Além disso, é frequente haver recorrências pouco depois de cessar o tratamento (79).

6.2.1. Corticosteróides sistémicos

Embora altamente efetivos, os efeitos secundários e as elevadas taxas de recaídas associadas a corticosteróides sistémicos (6) inviabilizam-nos enquanto tratamento de 1ª linha e fazem com que estejam geralmente contra-indicados (22). O uso continuado destes fármacos comporta inúmeros efeitos secundários (41, 55), pelo que se deverá equacionar introduzir alguns suplementos, nomeadamente de cálcio e vitamina D (41).

Atingem bons resultados na AA em placas, mas têm respostas menos favoráveis na AA Ofiásica, Total e Universal (7). Geralmente, as doses diárias oscilam entre os 30 e os 150mg (3), durante 1 a 6 meses (3, 6). Em pacientes *naïve* utilizam-se altas doses ao início e depois vai-se diminuindo em 30% a cada 2-3 semanas. Para pacientes previamente tratados com corticóides sistémicos, usam-se doses mais baixas para tratar recaídas (41).

Para minorar os efeitos secundários, podem ser feitos tratamentos em pulsos (7).

6.2.2. Ciclosporina

A Ciclosporina (inibidor da Calcineurina) tem revelado alguma eficácia no tratamento da AA, devido às suas propriedades imunossupressoras e hipertróficas (6). Inibe a ativação de células T auxiliares, suprime a produção de IFN- γ , e prolonga a fase anagénica do ciclo de crescimento folicular (41). Não é uma opção de 1ª linha, devido ao perfil de efeitos adversos (hépatotoxidade ou nefrotoxicidade, hiperlipidemia, cefaleias, hipertricose) e considerável taxa de recaídas (19, 22, 55), pelo que só deve ser escolhida para formas severas e resistentes de AA (6, 19). De eficácia incerta (41), detém uma taxa de sucesso a oscilar entre os 25 e os 76,6% (1).

6.2.3. Metotrexato

Isolado ou em combinação com a Prednisolona, o Metotrexato tem sido usado no tratamento da AA em vários estudos, com taxas variáveis de sucesso (6, 37, 55). Foram identificados alguns fatores que poderão estar associados a uma resposta mais favorável ao tratamento com Metotrexato, nomeadamente, idade superior a 40 anos, co-administração de corticoterapia sistêmica, AA multifocal e menos de 5 anos de doença (36).

De entre os principais efeitos adversos a curto-prazo cabe destacar pancitopenia, mucosites, úlceras orais e gastrointestinais, fotossensibilidade e acne. A longo-prazo, comporta risco de lesão hepática e fibrose pulmonar (efeitos que podem ser minorados com a co-administração de ácido fólico) (36).

6.2.4. Agentes biológicos modernos

Inibidores do TNF (Adalimumab, Infliximab, Etanercept) têm sido testados no tratamento da AA, devido ao seu papel na diminuição do número de células T patogénicas e inibição da ativação de células T e citocinas inflamatórias (3). Contudo, não estão recomendados, já que são surpreendentemente ineficazes (6, 61).

6.2.5. Sulfalazina

Imunomoduladora e imunossupressora (7), a Sulfalazina tem sido usada no tratamento da AA, porque inibe a proliferação de células T, a atividade de células NK, a produção de anticorpos e a secreção de várias citocinas (6).

De administração oral, deve ser iniciada em baixas doses (500mg, duas vezes por dia, durante 1 mês). Gradualmente, aumenta-se a dose para 1g, 3 vezes por dia, mantendo o tratamento, pelo menos, durante 3 meses. Regista-se recrescimento folicular em 23 a 25,6% dos pacientes e, de entre os principais efeitos adversos, destacam-se mal-estar gastrointestinal, hépato e hemato-toxicidade, cefaleias e febre (6, 7).

7. Casos clínicos de AA no CHCB

Após consulta da base de dados do serviço de Dermatologia do CHCB, foram identificados 42 casos clínicos de AA diagnosticados entre 2014 e 2016 (anexos 1 e 3). Da análise retrospectiva de tais dados, encontrou-se uma prevalência superior de AA entre a população masculina (64,3%) (Tabela 7; Figura 48).

Tabela 7. Distribuição de casos de AA do CHCB por sexos (em valor absoluto e percentual)

	Valor absoluto	Valor percentual
Feminino	15	35,7
Masculino	27	64,3

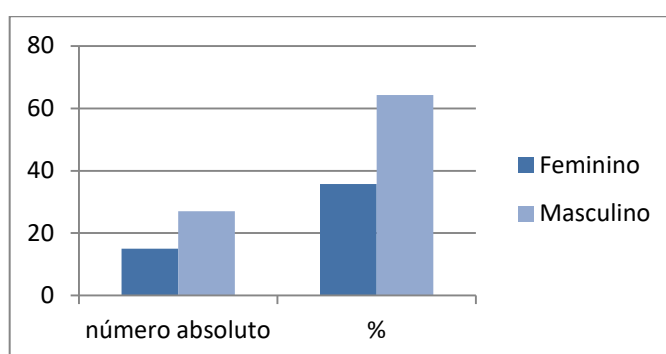


Figura 48. Representação gráfica da distribuição de casos de AA do CHCB por sexos (em valor absoluto e percentual)

Os pacientes identificados com AA apresentaram uma média de idades de 42,1 anos. A idade mais baixa foi de 6 anos. Tratava-se de uma criança com uma forma de apresentação ofiásica de AA, que desenvolveu resposta parcial ao tratamento. O paciente com idade superior tinha 87 anos e apresentou resposta total ao tratamento (Tabela 8; Figura 49).

Tabela 8. Distribuição de casos de AA do CHCB por idades agrupadas em classes de 10-10 anos (com valores absolutos e percentuais)

Distribuição por idades		
Classes	Valor absoluto	Valor percentual
01 a 10	3	7,142857
11 a 20	2	4,761905
21 a 30	7	16,66667
31 a 40	10	23,80952
41 a 50	5	11,90476
51 a 60	7	16,66667
61 a 70	4	9,52381
71 a 80	3	7,142857
81 a 90	1	2,380952
91 a 100	0	0
Valor médio de idade	42,1	

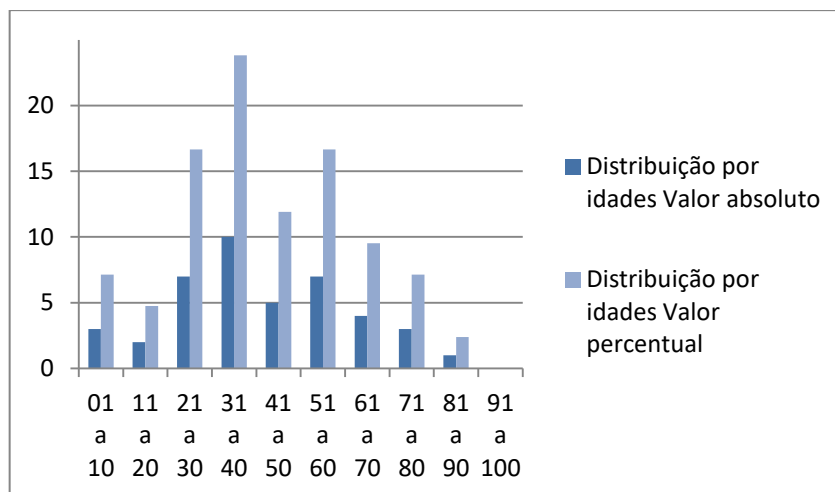


Figura 49. Representação gráfica da distribuição de casos de AA do CHCB por idades agrupadas em classes de 10-10anos (em valores absolutos e percentuais).

Em concordância com o que a literatura sugere, a forma de apresentação de AA mais comum entre a população estudada foi a de AA em Placas, circunscrita, ao nível do Cc (64,3%). Além disso, quase 1/3 dos doentes apresentaram afeção ao nível da barba (Tabela 9; Figura 50).

Tabela 9. Distribuição de casos de AA do CHCB segundo a forma de apresentação de AA (em valores absolutos e percentuais)

Forma de AA à apresentação									
	Em Placas no Couro Cabeludo	Ofiásica	Total	Universal	Sisaifo	Reticular	Difusa	Barba	Supracílios
Valor absoluto	27	2	0	3	0	0	0	13	2
Valor percentual	64,3	4,8	0	7,1	0	0	0	30,9	4,8

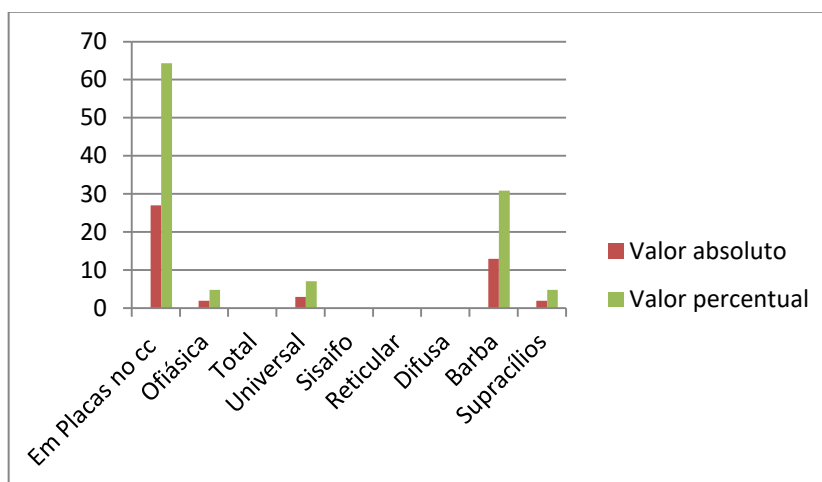


Figura 50. Representação gráfica da distribuição de casos de AA do CHCB segundo a forma de apresentação de AA (em valores absolutos e percentuais).

Aproximadamente 43% dos pacientes foram alvo de estudo analítico, mas apenas 2,4% realizaram biópsia para estudo adicional (Tabela 10; Figura 51).

Tabela 10. Avaliações adicionais ao exame objetivo realizadas aos casos de AA do CHCB (em valor absoluto e percentual)

Avaliações adicionais		
	Biópsia	Estudo Analítico
Valor absoluto	1	18
Valor percentual	2,4	42,9

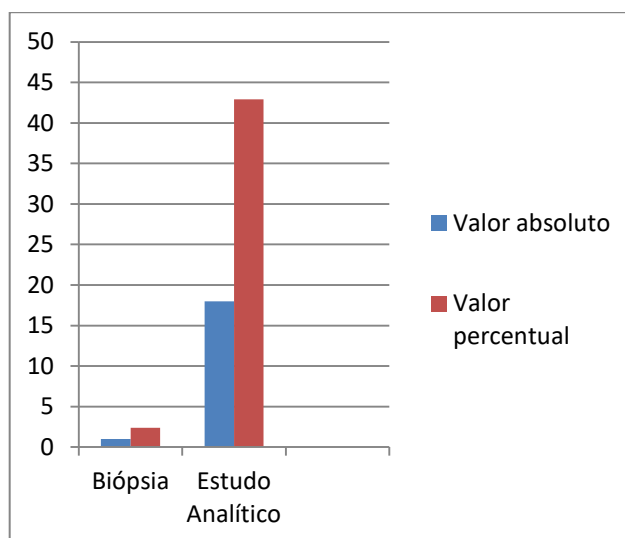


Figura 51. Representação gráfica de avaliações adicionais ao exame objetivo realizadas aos casos de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Dos doentes sujeitos a estudo de auto-imunidade, 27,8% revelaram positividade (Tabela 11; Figura 52).

Tabela 11. Avaliações de auto-imunidade realizadas a casos selecionados de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Pesquisa de Auto-imunidade			
	Total de pacientes estudados	Positiva	Negativa
Valor absoluto	18	5	13
Valor percentual	42,9	27,8	72,8

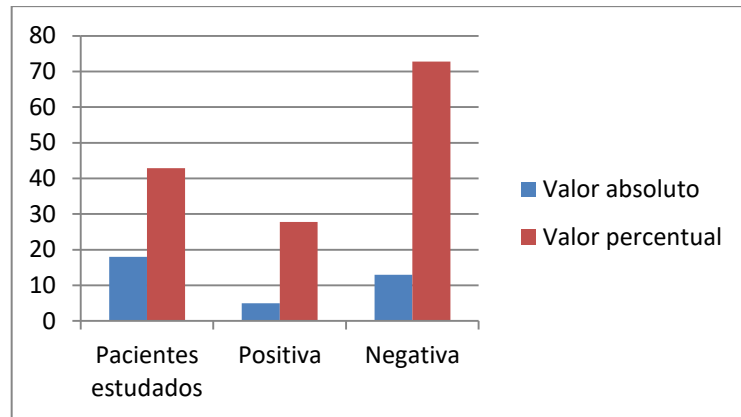


Figura 52. Representação gráfica das avaliações de auto-imunidade realizadas a casos seleccionados de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Um dos doentes apresentou afeções ungueais. Tratava-se de um paciente com AA Universal, com 20 anos de evolução.

Em nenhum dos doentes se registaram alterações oftalmológicas (Tabela 12; Figura 53).

Tabela 12. Alterações extra-foliculares nos casos de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Alterações extra-foliculares		
	Ungueais	Oftalmológicas
Valor absoluto	1	0
Valor percentual	2,4	0

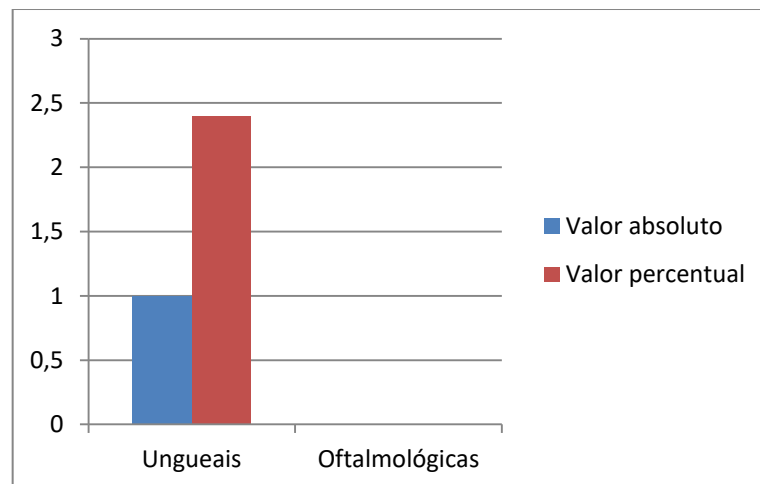


Figura 53. Representação gráfica de alterações extra-foliculares nos casos de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Quase metade dos pacientes (42,9%) apresentaram comorbilidades além da AA. De entre estas, cabe destacar a grande prevalência de patologia AI da tireóide e de psicopatologia entre pacientes com AA (Tabela 13; Figura 54).

Tabela 13. Prevalência de comorbilidades entre doentes com AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Comorbilidades				
	Patologia Tiroideia AI	Atopia	Psicopatologia	Outras
Valor absoluto	6	4	5	12
Valor percentual	14,3	9,5	11,9	28,6

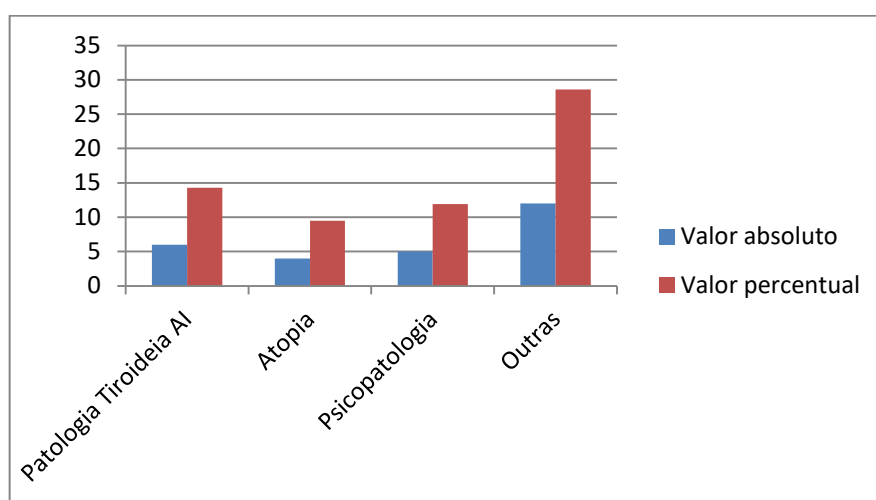


Figura 54. Representação gráfica da prevalência de comorbilidades entre doentes com AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Como primeiras opções terapêuticas oferecidas aos doentes seguidos no serviço de Dermatologia do CHCB, entre 2014 e 2016, destacam-se a aplicação tópica conjunta de corticoterapia e minoxidil, e a utilização isolada de cada um desses tratamentos (Tabela 14; Figura 55).

Tabela 14. Primeira opção terapêutica para os pacientes com AA do CHCB (em valor absoluto e percentual)

Primeira opção terapêutica para pacientes com AA											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Valor Absoluto	6	3	5	4	1	11	3	1	5	2	1
Valor Percentual	14,3	7,1	11,9	9,5	2,4	26,2	16,7	2,4	11,9	4,8	2,4

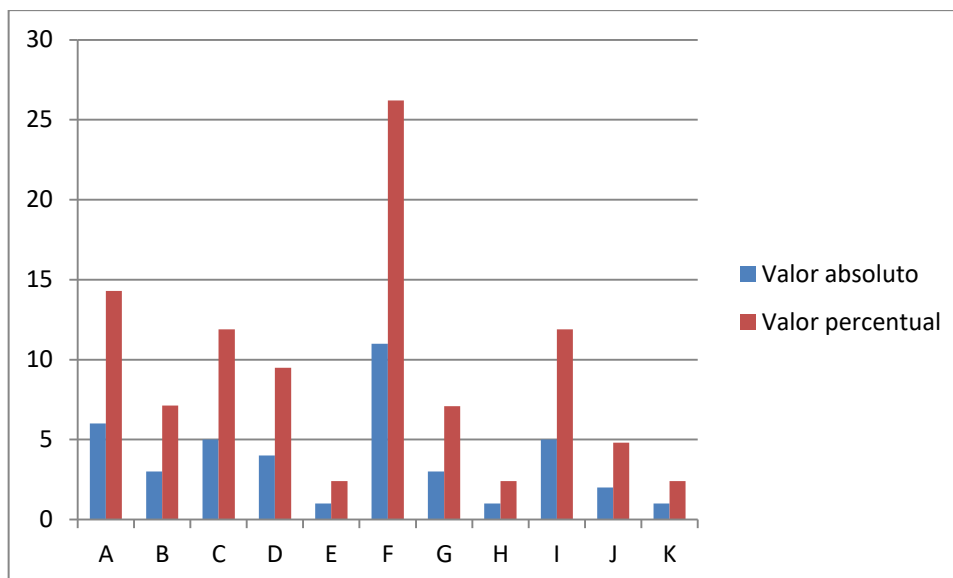


Figura 55. Representação gráfica da 1ª opção terapêutica para os pacientes com AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais)

(Legenda: A - Corticoterapia Tópica; B - Corticoterapia Sistêmica; C - Minoxidil tópico; D - Corticoterapia Tópica + Corticoterapia Sistêmica + Minoxidil tópico; E - Corticoterapia Tópica + Corticoterapia Intralesional + Minoxidil tópico; F - Corticoterapia Tópica + Minoxidil; G - Corticoterapia Intralesional + Minoxidil + Tretinoína; H - Corticoterapia Tópica + Tretinoína; I - Minoxidil + Tacrolimus; J - Corticoterapia tópica + Tacrolimus + Minoxidil; K - Corticoterapia sistêmica + Corticoterapia Intralesional)

Menos de metade dos pacientes (45,2%) respondeu de forma absoluta ao tratamento (evidenciando repovoamento total das lesões de AA, sem recidivas ou novas placas alopécicas). A mesma percentagem apresentou apenas resposta parcial (com algum repovoamento, mas não total), enquanto 9,5% dos pacientes não alcançaram qualquer melhoria com o tratamento (sem qualquer repovoamento ou, mesmo, com desenvolvimento de novas lesões) (Tabela 15; Figura 56).

Tabela 15. Resposta à 1ª opção terapêutica aplicada aos pacientes com AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Resposta ao tratamento			
	Nula	Parcial	Total
Valor absoluto	4	19	19
Valor percentual	9,5	45,2	45,2

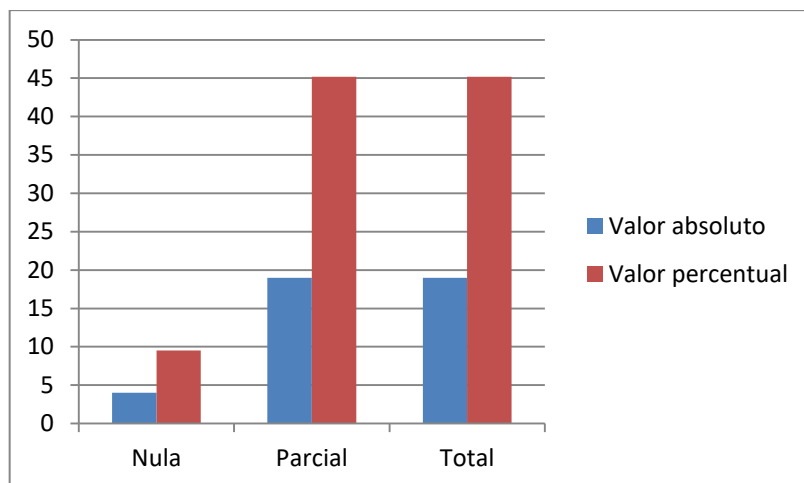


Figura 56. Representação gráfica da resposta à 1ª opção terapêutica aplicada aos pacientes com AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Quando foi realizado o estudo, mais de 50% dos pacientes estudados já tinham tido alta clínica, aproximadamente um quarto dos doentes tinham abandonado, por auto-iniciativa, a consulta de dermatologia e 21,4% mantinha-se em seguimento (Tabela 16; Figura 57).

Tabela 16. Situação atual no serviço de Dermatologia dos casos de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

Situação atual no serviço de Dermatologia do CHCB			
	Em seguimento	Alta médica	Doente abandonou consulta
Valor absoluto	9	23	10
Valor percentual	21,4	54,8	23,8

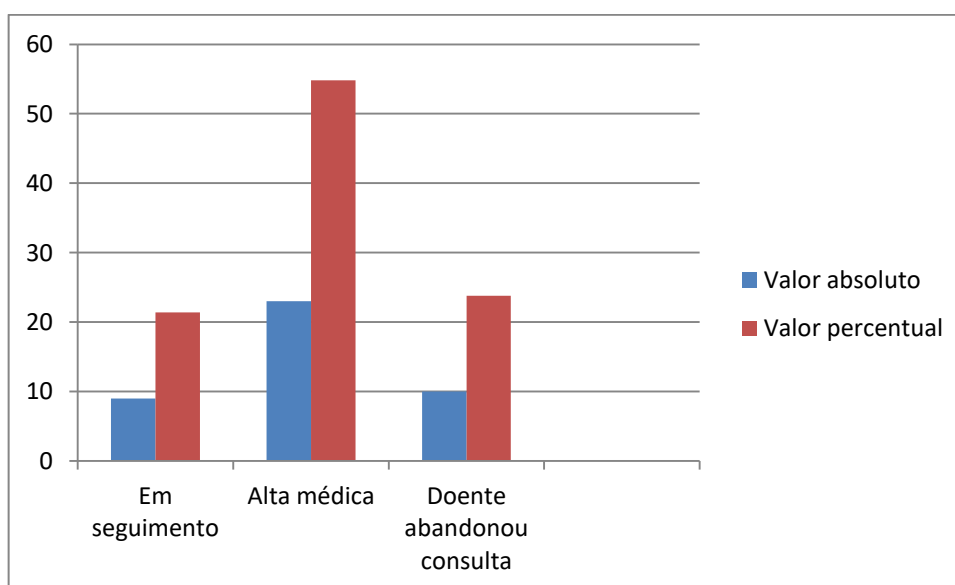


Figura 57. Representação gráfica da situação atual no serviço de Dermatologia dos casos de AA do CHCB (em valores absolutos e percentuais).

8. Principais conclusões. Perspetivas futuras

Pese embora o tempo decorrido desde a primeira descrição de AA, continuam a ser inúmeras as dúvidas em torno dessa condição, nomeadamente no que concerne à sua etiologia e adequado tratamento. Assim, o presente trabalho procurou compilar os dados disponíveis sobre o tema, de forma a, tanto quanto possível, tornar o clínico mais atento.

Tratar ou não, como e até quando, são questões para as quais não existe uma resposta padronizada - sobretudo quando os intentos de curar esbarram nas limitações inerentes às opções terapêuticas. Procurando colmatar muitas desses obstáculos, são crescentes as investigações em torno da abordagem terapêutica da AA.

A expressão desregulada de *Toll-Like-Receptors* intracelulares, em células mononucleares de pacientes com AA, pode contribuir para a regulação anormal de citocinas Th1 e Th2 e afirmar-se enquanto campo de atuação terapêutica (84).

Além disso, como referido, recentemente descobriu-se que as vias das citocinas IFN-IL-15-JAK/Stat estão ativadas na AA, o que abre espaço para novos tratamentos (80, 85). Existem registos de crescimento capilar accidental em pacientes tratados com Ruxolitinib (inibidor Jak) (66) e, de modo consonante, a administração sistémica desse tipo de inibidores permitiu anular os efeitos descendentes de citocinas tipo I, diminuir os efeitos do IFN e prevenir o desenvolvimento de AA em ratos C3H/HeJ (35). Efetivamente, vários estudos recentes demonstraram a eficácia de inibidores JAK no tratamento da AA, incluindo o Ruxolitinib (JAK 1/2) em formulações orais e tópicas, Tofacitinib (JAK 1/3) e Baricitinib (JAK1/2), mas continuam a ser escassas as investigações capazes de confirmar o seu benefício a longo-prazo (86). Num estudo retrospectivo, Liu et. al (2016) procuraram avaliar a segurança e eficácia a longo-prazo do Tofacitinib, em 90 pacientes com AA em, pelo menos, 40% do Cc, e usaram o score SALT como instrumento de avaliação. 77% dos pacientes apresentaram resposta clínica efetiva (definida com uma alteração superior a 5% no score SALT) e 58% tiveram uma alteração no SALT superior a 50% ao longo de 4-18 meses de tratamento. Além disso, doentes com AA circunscrita tiveram uma percentagem de resposta superior à de pacientes com AAT ou AAU. O fármaco foi bem tolerado, sem efeitos adversos preocupantes, mas os autores destacaram a necessidade de ensaios clínicos aleatorizados e controlados para definir a relação dose/resposta ideal na AA (86). Contudo, e apesar da sua relevância, este tipo de tratamentos permanece muito dispendioso (53).

Por sua vez, Herz-Ruelas et. al (2017) sublinharam a importância de determinar as doses iniciais e sequenciais ótimas de UVA-1, bem como o número de sessões ideais, para conhecer o seu valor terapêutico na AA. Num estudo prospetivo com 22 pacientes com AA refratária, concluíram que a dose de 60J/cm² seria a que mais promoveria o recrescimento capilar, mas destacaram a necessidade de mais estudos confirmatórios (87).

No que concerne ao papel de imunomodulares no tratamento da AA, num estudo realizado, Utstekinumab (anticorpo UL-12/IL-23p40) promoveu crescimento capilar em 3 pacientes tratados com AA extensiva, ao passo que o Abatacept (Anticorpo-CTLA-4 aprovado pela FDA para tratamento da Artrite Reumatóide), ao modular seletivamente sinais co-estimuladores necessários à ativação plena das células T (1), se mostrou efetivo em 3 de 15 pacientes com AA nos quais foi experimentado (66). Kachlany et. al (2015) levantaram a possibilidade de a Leukothera (LtxA), agente biológico que se liga à LFA-1 para atacar leucócitos ativados, ser usada na AA. Provavelmente poderá ser administrada por via subcutânea, intravenosa, tópica ou intradérmica, mas são necessários mais estudos (81).

Investigações também indicam que análogos da vitamina D poderão ser uma opção terapêutica segura e eficaz na abordagem da AA (88). Narang et. al (2016) procuraram estudar a eficácia de uma loção de um análogo de vitamina D na AA, tendo concluído que os pacientes com níveis sérios inferiores dessa vitamina respondiam melhor ao tratamento tópico.

Plasma Enriquecido de Plaquetas (PRP) promove a proliferação e diferenciação celular, detém um potente efeito anti-inflamatório (1, 82), e estudos têm demonstrado que promove a sobrevivência e crescimento capilar (72). Num estudo randomizado duplo cego, PRP foi usado como monoterapia no tratamento da AA de longa-duração e recorrente, tendo-se demonstrado superior ao tratamento com Acetonido de Triamcinolona e ao Placebo (72). Mubki (2015), após experimentar a aplicação simultânea de PRP e Acetonido de Triamcinolona injetável na AA difusa destacou a importância de se realizarem estudos no sentido de testar uma possível sinergia entre esses dois tratamentos (82).

Por seu turno, Ibrahim et. al (2016) avaliaram a segurança e eficácia do uso de células mononucleares (nomeadamente células estaminais) derivadas da Medula Óssea autóloga no tratamento de casos resistentes de AA, em comparação com células estaminais foliculares. Os resultados foram positivos com ambas as modalidades de tratamento sem diferenças significativas (60).

Também em estudo estão os análogos da Prostaglandinas F2 α (Bimatoprost, Latanoprost...) enquanto terapia alternativa para AA. Embora classicamente usados para tratamento do Glaucoma, os efeitos secundários de hipertricose ao nível dos supracílios fizeram com que fossem aprovados para o tratamento de alopecia nessa região pilosa (1). Estudos com ratos mostraram que o Bimatoprost estende a fase de anagénesse de FPs. Contudo, ensaios clínicos controlados e aleatorizados que têm testado a eficácia destes fármacos no tratamento da AA têm obtido resultados desencorajadores (6, 83).

Assim, e de forma conclusiva, pode afirmar-se que a AA continua a ser um campo frutífero para investigações futuras. Além disso, importa manter sempre presente que, mais do que desenvolver e aplicar fármacos em zonas alopécicas, a AA requer uma abordagem verdadeiramente holística e biopsicossocial.

9. Referências Bibliográficas

1. Miteva M, Tosti A. Treatment options for alopecia: an update, looking to the future. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13 (9): 1271-1271
2. Prie BE, Voiculescu VM, Ionescu-Bozdog OB, Petrutescu B, Iosif L, Gaman LE, Clatici VG, Stoian I, Giurcaneanu C. Oxidative stress and alopecia areata. *Journal of Medicine and Life.* 2015; 8: 43-46
3. Amin SS, Sachdeva S. Alopecia areata: A review. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery.* 2013; 17: 37-45
4. Fricke ACV, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2015; 8: 397-403
5. Hill ND, Bunata K, Hebert AA. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Clinics in Dermatology.* 2015; 33: 300-304
6. Majid I, Keen A. Management of alopecia areata: an update. *British Journal of Medical Practitioners.* 2012; 5 (3)
7. Seetharam KA. Alopecia areata: An update. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology.* 2013; 79 (5): 563-576
8. Stranding S. *Gray's Anatomy - A base anatômica da prática clínica.* 40ª edição. Lisboa: Elsevier; 2011
9. Krause K, Foitzik K. Biology of the Hair Follicle: The Basics. *Semin Cutan Med Surg.* 2006; 25: 2-10
10. Rishikaysh P., Dev K., Diaz D., Qureshi WMS, Filip S, Mokry J. Signaling Involved in Hair Follicle Morphogenesis and Development. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 1647-1670
11. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata - Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Canadian Family Physician - Le Médecin de famille canadien.* 2015, Septembre; 61: 751-755
12. Oh JW, Kloepper J, Langan EA, Kim Y, Yeo J, Kim MJ, Hsi TC, Rose C, Yoon GS, Lee SJ, Seykora J, Kim JC, Sung YK, Kim M, Paus R, Plikus MV. A guide to studying human hair follicle cycling in vivo. *Journal of Investigative Dermatology.* 2015: 1-42

13. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J AM Acad Dermatol*. 2010; 62: 177-188
14. Gerkowicz A, Krasowska D, Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Bartosinska J, Juszkievicz-Borowiec M, Chodorowska G. Videocapillaroscopic Alterations in Alopecia Areata. *BioMed Research International*. 2013: 1-7
15. Sudnik W, Dańczak-Pazdrowska A, Silny W, Osmola-Mańkowska A, Pazdrowski J, Polańska A. The role of selectins in alopecia areata. *Postep Derm Alergol*. 2015; 32 (1): 27-32
16. Divito SJ, Kupper TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. *Nature Medicine*. 2014, September; 20 (9): 989-990
17. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015; 90 (4): 529-543
18. Bhat YJ, Sajad P, Hassan I. Etiopathogenesis of Alopecia Areata. *Hair Ther Transplant*. 2014; 4 (2): 1-4
19. Rivitti EA. Alopecia areata: revisão e atualização. *An Bras Dermatol*. 2005; 80 (1): 57-68
20. Yazdan P. Update of the Genetics of Androgenetic Alopecia, Female Pattern Hair Loss, and Alopecia Areata: Implications for Molecular Diagnostic Testing. *Semin Cutan Med Surg*. 2012; 31: 258-266
21. Hordinsky MK. Overview of Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2013; 16: 13-15
22. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *British Journal of Dermatology*. 2012; 166: 916-926
23. Mahamid M, Abu-Elhija O, Samamra M, Mahamid A & Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *IMAJ*. 2014, June; 16: 367-370
24. Saif, G. Severe subtype of alopecia areata is highly associated with thyroid autoimmunity. *Saudi Med J*. 2016; 37 (6): 656-661

25. Chu S, Chen Y, Tseng W, Lin M, Chen T, Hwang C, Chen C, Lee D, Chang Y, Wang W, Liu H. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: The importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 (5): 949-956
26. Fuentes-Duculan J, Gulati N, Bonifacio KM, Kunjraiva N, Zheng X, Suárez-Fariñas M, Shemer A, Guttman-Yassky E, Krueger JG. Biomarkers of alopecia areata disease activity and response to corticosteroid treatment. *Experimental Dermatology*. 2016; 25: 282-286
27. Betz R et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat. Commun*. 2015, July; 22 (6)
28. Yoshimasu T, Furukawa F. Modified immunotherapy for alopecia areata. *Autoimmunity Reviews*. 2016; 15: 664-667
29. Guo H, Cheng Y, Shapiro J, McElwe K. The role of lymphocytes in the development and treatment of alopecia areata. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2015; 11 (12): 1335-1351
30. Anzengruber F, Maul J, Kamarachev J, Trüeb RM, French LE, Navarini AA. Transient Efficacy of Tofacitinib in Alopecia Areata Universalis. *Case Report Dermatol*. 2016; 8: 102-106
31. Redler S, Angisch M, Heilmann S, Wolf S, Barth S, Basmanav BF, Giehl KA, Hanneken S, Eigelshoven S, Mangold E, Kruse R, Blaumeiser B, Böhm M, Knapp M, Garcia Bartels N, Lutz G, Wolff H, Blume-Peytavi U, Nöthen MM, Becker T, Betz RC. Immunochip-Based Analysis: High-Density Genotyping of Immune-Related Loci Sheds Further Light in the Autoimmune Genetic Architecture of Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015; 135 (3): 919-921.
32. Finer AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis and unusual cases. *Dermatologic Therapy*. 2011; 24: 348-354
33. Jang YH, Park KH, Kim SL, Lim HJ, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW. Alopecia Areata in the Elderly: A 10-Year Retrospective Study. *Ann Dermatol*. 2015; 27 (4): 411-416
34. Chiang KS, Mesinkovska NA, Piliang MP, Bergfeld WF. Clinical Efficacy of Diphenylcyclopropenone in Alopecia Areata: Retrospective Data Analysis of 50 Patients. *The Journal of Investigative Dermatology Symposium*. 2015; 17: 50-55
35. Islam N, Leung PSC, Huntley A, Gershwin ME. The Autoimmune Basis of Alopecia Areata: A Comprehensive Review. *Autoimmunity Reviews*. 2014, October: 1-45

36. Hammerschmidt M, Brenner FM. Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata. *An Bras Dermatol*. 2014; 89 (5): 729-734
37. Anuset D, Perceau G, Bernard P, Reguiat Z. Efficacy and Safety of Methotrexate Combined with Low- to Moderate-Dose Corticosteroids for Severe Alopecia Areata. *Dermatology*. 2016, January, 7; 232: 242-248
38. Wang E, Yu M, Bretkopf T, Akhoundsadegh N, Wang X, Shi F, Leung G, Dutz J, Shapiro J, McElwee. Identification of Autoantigen Epitopes in Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016; 136: 1617-1626
39. Biran R, Zlotogorski A, Ramot Y. The genetics of alopecia areata: New approaches, new findings, new treatments. *Journal of Dermatological Science*. 2015; 78: 11-20
40. Taisuke ITO. Advances in the management of alopecia areata. *Journal of Dermatology*. 2012; 39: 11-17
41. Perera E, Yip L, Sinclair R. Alopecia Areata. *Curr Probl Dermatol*. 2015; 47: 67-75
42. Paus R, Bertolini M. The Role of Hair Follicle Immune Privilege Collapse in Alopecia Areata: Status and Perspectives. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2013; 16: 25-27
43. Kutyl-Pachecka M. Psychological and psychopathological factors in alopecia areata. *Psychiatr. Pol*. 2015; 49 (5): 955-964
44. Jabbari A, Cerise JE, Chen JC, Mackay-Wiggan J, Duvic M, Price V, Hordinsky M, Norris D, Clynes R, Christiano AM. Molecular signatures define alopecia areata subtypes and transcriptional biomarkers. *EBioMedicine*. 2016; 7: 240-247
45. Sadeghi S, Sanati MH, Taghizadeh M, Mansouri P, Jadali Z. Study of Th1/Th2 Balance in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Alopecia Areata. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2015; 62 (3): 275-285
46. Rateb AA, Mohammed FN, Sayed KS, Hegazy RA, Agha RR, Rashed LA, Sayed SS. Gene Expression of Osteopontin in Alopecia Areata? A Case-Controlled Study. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2015; 28: 84-90
47. Barahmani N., Schabath MB, Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2009, October; 61 (4): 581-591

48. Atwa MA, Youssef N, Bayoumy NM. T-helper 17 cytokines (interleukins 17, 21, 22, and 6, and tumor necrosis factor- α) in patients with alopecia areata: association with clinical type and severity. *International Journal of Dermatology*. 2016; 55: 666-672
49. Jabbari A, Dai Z, Xing L, Cerise J, Ramot Y, Berkun Y, Sanchez G, Goldbach-Mansky, R, Christiano A, Clynes R, Zlotogorski A. Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK 1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine*. 2015; 2: 351-355
50. Ucak H, Cicek D, Demir B, Erden I, Ozturk S. Prognostic factors that affect the response to topical treatment in patchy alopecia areata. *JEADV*. 2014; 28: 34-40
51. Jagielska D, Redler S, Brockschmidt FF, Herold C, Pasternack SM, Bartels NG, Hanneken S, Eigelshoven S, Refke M, Barth S, Giehl KA, Kruse R, Lutz G, Wolff H, Blaumeiser B, Böhm M, Blume-Peytavi U, Becker T, Nöthen MM, Betz RC. Follow-Up Study of the First Genome-Wide Association Scan in Alopecia Areata: IL13 and KIAA0350 as Susceptibility Loci Supported with Genome-Wide Significance. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012; 132: 2192-2197
52. Silva AP, Sanchez AP, Pereira, JM. The importance of trichological examination in the diagnosis of alopecia areata. *An Bras Dermatol*. 2011; 86 (5): 1039-1041
53. Vary, J. Selected Disorders of Skin Appendages - Acne, Alopecia, Hyperhidrosis. *Med Clin N Am*. 2015; 99: 1195-1211
54. Mendoza TR, Osei JS, Shi Q, Duvic M. Development of the Alopecia Areata Symptom Impact Scale. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2013; 16: 51-52
55. Shapiro J. Current Treatment of Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2013; 16: 542-544
56. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, Duvic M, King LE, McMichael AJ, Randal VA, Turner MI, Sperling L, Whiting DA, Norris D. Alopecia areata investigational assessment guidelines - Part II. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51 (3): 440-447
57. Cho HH, Jo SJ, Paik SH, Jeon HC, Kim KH, Eun HC, Kwon OS. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Early-Onset Alopecia Totalis and Alopecia Universalis. *J Korean Med Sci*. 2012; 27: 799-802
58. Mohamed Amer, MD, Afaf Helmy, MD, and Amin Amer, M. Trichoscopy as a useful method to differentiate tinea capitis from alopecia areata in children at Zagazig University Hospitals. *International Journal of Dermatology*. 2016; 22: 1-5

59. Pinto-Almeida T, Machado S, Selores M. Tricoscopia - Estruturas Tricoscópicas e sua aplicabilidade nas patologias do cabelo e do couro cabeludo. *Revista SPDV*. 2013; 71 (4): 455-464
60. Ibrahim Z, Elmaadawi I, Mohamed B, Abdou S, Attar Y, Youssef A, Shamloula M, Taha A, Metwally H, Afandy M, Salem M. Stem cell therapy as a novel therapeutic intervention for resistant cases of alopecia areata and androgenetic alopecia. 2016, September, 19: 1471-1473
61. Wolff H, Fischer TW, Blume-Peytavi U. The Diagnosis and Treatment of Hair and Scalp Diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113: 377-386
62. Kolivras A, Thompson C. Distinguishing diffuse alopecia areata (AA) from pattern hair loss (PHL) using CD3+ T cells. *J Am Acad Dermatol*. 2016, May; 74 (5): 937-944
63. Uchiyama M, Egusa C, Hobo A, Irisawa R, Yamazaki M, Tsuboi R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with rapidly progressive alopecia areata. *Journal American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol*. 2012, December; 24: 1163-1173
64. Lee NR, Kim B, Yoon NY, Lee S, Ahn S, Lee W. Differences in Comorbidity Profiles between Early-Onset and Late-Onset Alopecia Areata Patients: A Retrospective Study of 871 Korean Patients. *Ann Dermatology*. 2014; 26 (6): 722-726
65. Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Medicina Interna de Harrison*. 19ª Edição. Brasil: McGrawHill; 2016
66. Dainichi T, Kabashima K. Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic options?. *Journal of Dermatological Science*. 2016: 1-10
67. Terzi E, Bulut B, Türsen U, Kaya TI, Türsen B, Erdal ME, Yilmaz SG. Microchimerism in alopecia areata. *International Journal of Dermatology*. 2015: 1-5
68. Ibrahim O, Bergfeld WF, Piliang M. Eosinophilic Esophagitis: Another Atopy-Related Alopecia Areata Trigger?. *The Journal of Investigative Dermatology Symposium*. 2015; 17: 58-60
69. Liu LY, King BA, Craiglow BG. Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2016: 1-7


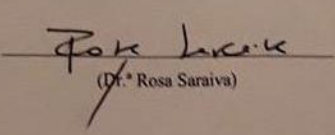
70. Abedini H, Farshi S, Mirabzadeh A, Keshavarz S. Antidepressant effects of citalopram on treatment of alopecia areata in patients with major depressive disorder. *Journal of Dermatological Treatment*. 2014; 25: 153-155
71. Kacar SD, Soyucok E, Bagcioglu E, Ozuguz P, Coskun KS, Asik AH, Mayda H. The Perceived Stigma in Patients with Alopecia and Mental Disorder: A Comparative Study. *Int J Trichology*. 2016, Jul-Sep; 8 (3): 135-140
72. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, Rinaldi F. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *British Journal of Dermatology*. 2013; 169: 690-694
73. Seo J, Lee YI, Hwang S, Zheng Z, Kim DY. Intramuscular triamcinolone acetate: An undervalued option for refractory alopecia areata. *Journal of Dermatology*. 2016: 1-7
74. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata Part 2: treatment. *Canadian Family Physician - Le Médecin de famille canadien*. 2015, September; 61: 757-761
75. Welsh O. Phototherapy for Alopecia Areata. *Clinics in Dermatology*. 2016: 1-17
76. Herz-Ruelas ME, Welsh O, Gomez-Flores M, Welsh E, Miranda-Maldonado I, Ocampo-Candiani J. Ultraviolet A-1 phototherapy as an alternative for resistant alopecia areata. *International Journal of Dermatology*. 2015; 54 (10): 430-447
77. Mlacker S, Aldahan SA, Simmons BJ, Shah V, McNamara CA, Samarkandy S, Nouri K. A Review on Laser and Light-based Therapies for Alopecia Areata. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2016; 1: 1-13
78. Hsu T-C, Lin T-K, Hsu C-K, Jou H-J, Yang C-C. Excimer lamp as an effective alternative treatment for severe alopecia areata. *Dermatologica Sinica*. 2015; 33: 151-153
79. Guttman-Yassky E, Ungar B, Noda S, Suprun M, Shroff A, Dutt R, Khattri S, Min M, Mansouri Y, Zheng X, Estrada YD, Singer GK, Suarez-Farinas M, Krueger JG, Lebwohl MG. Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (1): 301-304
80. Li J, Vliet C, Rufaut N, Jones L, Sinclair R, Carbone F. Laser Capture Microdissection Reveals Transcriptional Abnormalities in Alopecia Areata before, during and after Active Hair Loss. *Journal of Investigative Dermatology*, 136. 2016: 715-718

81. Kachlany SC. Mechanisms of LtxA (Leukotoxin), a Potent New Anti-Inflammatory Agent for the Treatment of Alopecia Areata. *The Journal of Investigative Dermatology Symposium*. 2015; 17: 19-22
82. Mubki T. Platelet-rich plasma combined with intralesional triamcinolone acetonide for the treatment of alopecia areata: A case report. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2016; 20: 87-90
83. Li AW, Antaya RJ. Successful Treatment of Pediatric Alopecia Areata of the Scalp Using Topical Bimatoprost. *Pediatric Dermatology*. 2016; 33 (5): 282-283
84. Alzolibani AA, Rasheed Z, Saif GB, Al-Dhubaibi MS, Al Robaee AA. Altered expression of intracellular Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells from patients with alopecia areata. *BBA Clinical*. 2016; 5: 134-142
85. Blume-Peytavi U, Vogt A. Translational Positioning of Janus Kinase (JAK) Inhibitors in Alopecia Areata. *EBioMedicine*. 2015: 282-283
86. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016: 1-7
87. Herz-Ruelas ME, Gomez-Florez, Miranda-Maldonad I, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Escalating dosimetry of UVA-1 in the treatment of alopecia areata. *International Journal of Dermatology*. 2017; 1-7
88. Narang T, Daroach M, Kumaran MS. Efficacy and safety of topical calcipotriol in management of alopecia areata: A pilot study. *Dermatologic Therapy*. 2016: 1-3

Anexos

Anexo 1

Autorização do estudo dos casos clínicos de AA do CHCB diagnosticados entre 2014 e 2016

 Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.	
<p>Recebido 2016/11/18 PE-1986</p>	
Parecer:	Despacho:
<p>ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 95/2016 - "Alopecia Areata - Comorbilidades e Limitações Terapêuticas".</p>	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	N.º 91/GII
DE: Gabinete de Investigação e Inovação	Data 18/11/2016
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Ana Pedro Cunha Craveiro, aluna do Mestrado Integrado do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Alopecia Areata - Comorbilidades e Limitações Terapêuticas", a realizar no Serviço de Dermatologia deste Centro Hospitalar.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Informo, ainda, que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta n.º 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009: "A Comissão de Ética decidiu ainda: ---</p> <p>Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>RS/MA</p>	

Pág. 1 / 1

Anexo 2

Exemplo de ilustração que pode ser usada para avaliar a percentagem de perda e/ou recuperação de pêlos ao nível do Couro cabeludo

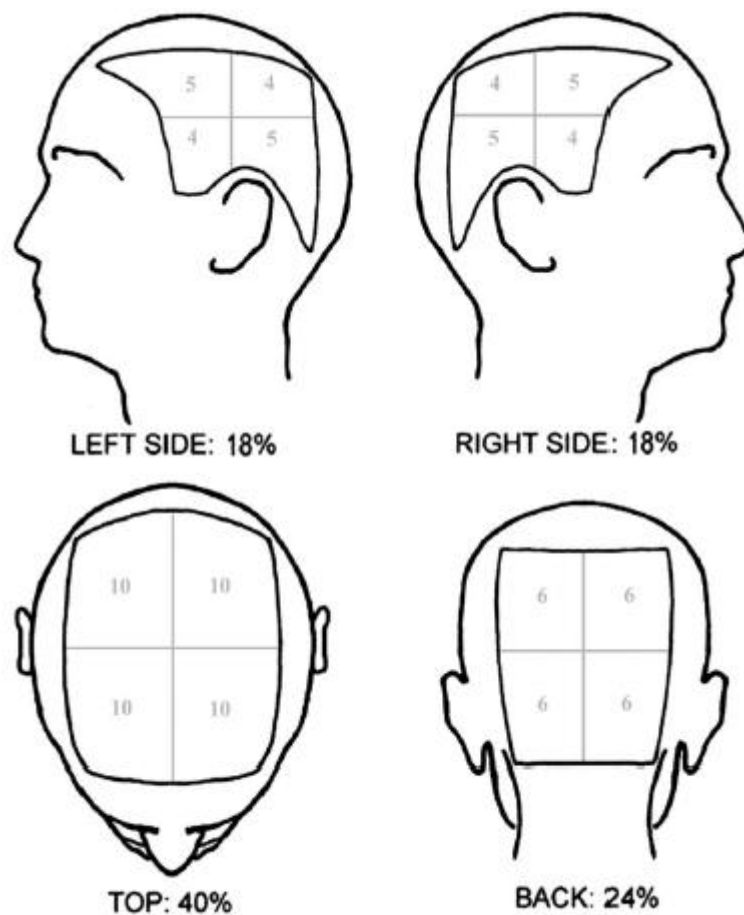


Diagrama (Olsen/Canfield) que pode ser usado para estimar a percentagem de queda e/ou recrescimento de pêlos ao nível do Couro cabeludo (56)

Anexo 3

Grelha de Informação usada para recolher informações de cada caso clínico de AA do CHCB

I – DADOS DEMOGRÁFICOS:

- 1) Género: Masculino: ____ / Feminino: ____;
- 2) Raça: Caucasiana: ____ / Africana: ____ / Asiática: ____ / Outra: ____;
- 3) Idade: ____
- 1 – 10anos: ____
 - 11–20anos: ____
 - 21–30anos: ____
 - 31–40anos: ____
 - 41–50anos: ____
 - 51–60anos: ____
 - 61–70anos: ____
 - 71–80anos: ____
 - 81–90anos: ____
 - 91–100anos: ____

II – DADOS CLÍNICOS:

1. Tipo de AA:

AA em Placa Única/Unifocal <input type="checkbox"/>	AA tipo Sisaifo (Ofiásis inversa) <input type="checkbox"/>
AA em Placas Múltiplas/Multifocal <input type="checkbox"/>	
AA Ofiásica <input type="checkbox"/>	AA Reticular <input type="checkbox"/>
AA Total <input type="checkbox"/>	AA Difusa <input type="checkbox"/>
AA Universal <input type="checkbox"/>	

2. Tempo de evolução da AA: ____

3. Extensão de envolvimento do Couro cabeludo:

- i. Leve (0-24%): ____
- ii. Moderado (25-49%): ____
- iii. Severo (50-74%): ____
- iv. Total (75-100%): ____

4. Envolvimento dos demais pêlos corporais:

- i. Supracílios: ____
- ii. Barba: ____
- iii. Membros: ____
- iv. Outros: ____

5. Alvo de avaliações adicionais ao exame objetivo:

- a. Estudo analítico: ____
- b. Biópsia: ____
- c. Outra: ____

6. Alterações extra-foliculares:

- 1. Ungueais: ____
- 2. Oftalmológicas: ____

7. Comorbilidades:

História médica do paciente e respetiva família	Paciente	Pai	Mãe	Filho	Filha	Irmão	Irmã	Avó materna	Avô materno	Avó paterna	Avô paterno
Dermatite Atópica											
Rinite Alérgica											
Asma											
Patologia Tiroideia AI											
- Tiroidite de Hashimoto											
- Doença de Graves											
Vitiligo											
Diabetes Melitos											
LES											
Anemia Perniciosa											
Artrite Reumatóide											
Colite Ulcerosa											
Psoríase											
Outra doença AI											
Síndrome de Down											
Outra: _____											

8. Primeira opção terapêutica:
- A. Corticoterapia tópica: __
 - B. Corticoterapia sistémica: __
 - C. Minoxidil tópico: __
 - D. Corticoterapia tópica + Corticoterapia sistémica + Minoxidil: __
 - E. Corticoterapia tópica + Corticoterapia injetável + Minoxidil: __
 - F. Corticoterapia tópica + Minoxidil: __;
 - G. Corticoterapia injetável + Minoxidil + Tretinoína: __;
 - H. Corticoterapia tópica + Tretinoína: __;
 - I. Minoxidil + Tacrolimus: __;
 - J. Corticoterapia tópica+Tacrolimus+Minoxidil;
 - K. Corticoterapia sistémica+Corticoterapia injetável.
9. Resposta ao tratamento
- a. Nula: __
 - b. Parcial: __
 - c. Total: __
10. Situação atual no serviço de Dermatologia do CHCB:
- 1. Em seguimento: __
 - 2. Alta médica: __
 - 3. Doente abandonou consulta: __